

DARSTELLUNG, ALKYLIERUNG UND
AMINOMETHYLIERUNG VON SULFOXIDEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

BERND CLEMENT

aus Letmathe

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg

DARSTELLUNG, ALKYLIERUNG UND AMINOMETHYLIERUNG VON SULFOXIDEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

BERND CLEMENT

aus Letmathe

Marburg 1978

Druck: Mauersberger, Marburg



Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 8.2.1978

Tag der mündlichen Prüfung am : 8.2.1978

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Hartke

Die vorliegende Arbeit entstand am
Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie der Philipps-
Universität in Marburg/Lahn auf
Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme.

Für seine großzügige Unterstützung
und seinen stets hilfreichen Rat
möchte ich ihm an dieser Stelle
herzlich danken.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

	Seite
1. Einleitung	1
2. Umsetzungen von Methylsulfinyl-carbanion mit	2
2.1. α -halogenierten Aminen	6
2.2. α -halogenierten Ethern	17
2.3. α -halogenierten Thioethern	26
2.4. Versuche zur Grignardierung von Chlormethyl- methylsulfoxid	31
2.5. Andere Darstellungsmöglichkeiten von β -Amino- und β -Alkoxi-sulfoxiden, ausgehend von Methyl- sulfinyl-carbanion	34
2.6. Umsetzung von Methylsulfinyl-carbanion mit Benzoylchlorid	36
3. Alkylierung von ω -(Methylsulfinyl)acetophenon mit	40
3.1. Natriumhydrid bzw. Thallium(I)ethylat als Base	41
3.2. Hilfe von quartären Ammoniumsalzen (Phasentransfer-Katalyse)	46
4. Aminomethylierung von β -Ketosulfoxiden	57
4.1. Umsetzung mit α -halogenierten Aminen	58
4.2. Mannich-Reaktionen	59
4.2.1. Formaldehyd als Carbonylkomponente	60
4.2.1.1. Umsetzung mit ω -(Methylsulfinyl) acetophenon	60
4.2.1.1.1. Darstellung der Mannich-Basen	60
4.2.1.1.2. Zersetzung der Mannich-Basen	64

	Seite
4.2.1.2. Umsetzung mit α -(Methylsulfinyl) propiophenon	68
4.2.1.2.1. Darstellung der Mannich-Basen	69
4.2.1.2.2. ^1H -NMR-Untersuchung und Diastereomerentrennung	71
4.2.1.2.3. Zersetzung der Mannich-Basen	73
4.2.1.3. Umsetzung mit 2-Benzylsulfinyl-1,2-diphenyl-ethanon	77
4.2.1.3.1. Darstellung von 2-Benzylsulfinyl-1,2-diphenyl-ethanon	77
4.2.1.3.2. Diastereomerentrennung und ^1H -NMR-Untersuchung von 2-Benzylsulfinyl-1,2-diphenyl-ethanon	79
4.2.1.3.3. Umsetzungen	81
4.2.2. Benzaldehyd als Carbonylkomponente	83
4.2.2.1. Umsetzung mit ω -(Methylsulfinyl) acetophenon	83
4.2.2.1.1. Darstellung der Mannich-Basen	83
4.2.2.1.2. ^1H -NMR-Untersuchung und Diastereomerentrennung	85
4.2.2.1.3. Zersetzung der Mannich-Basen	88
4.2.2.2. Umsetzung mit α -(Methylsulfinyl) propiophenon	95
4.2.3. Überblick, Ergebnisse pharmakologischer Tests	96
5. Untersuchungen von α -Sulfonylsulfoxiden	98
5.1. Darstellung von α -Sulfonylsulfoxiden	99
5.2. ^1H -NMR-Untersuchung unter Berücksichtigung von Fernkopplungen	104

	Seite
5.3. Umsetzungen mit α -Sulfonylsulfoxiden	106
5.3.1. Alkylierungen	106
5.3.2. Ausblick	108
6. Zusammenfassung	111
Literaturverzeichnis	153

Experimenteller Teil

	Seite
Allgemeine Bemerkungen	115
Herstellung von Methylsulfinyl-carbanion (<u>2</u>)	117
Umsetzung von Methylsulfinyl-Carbanion mit α -halogenierten Aminen	117
(2-Methylsulfinyl)ethyl-n-propyl-ether (<u>28</u>)	119
(2-Methylsulfinyl)ethyl-n-butyl-ether (<u>29</u>)	120
(2-Methylsulfinyl)ethyl-n-pentyl-ether (<u>30</u>)	121
(2-Methylsulfinyl)ethyl-n-hexyl-ether (<u>31</u>)	122
(2-Methylsulfinyl)ethyl-methyl-ether (<u>49</u>)	123
Umsetzung von Methylsulfinyl-carbanion mit α -halogeniertem Thioether	124
ω -(Methylsulfinyl)acetophenon (<u>50</u>)	125
Methylhalbmerkaptal des Phenylglyoxals (<u>51</u>)	126
α -(Methylsulfinyl)propiophenon (<u>54</u>)	
a) Phasentransfer-Katalyse	127
b) Alkylierung unter Isolierung des Ammoniumsalzes	129
2-Methylsulfinyl-1-phenyl-butanon (<u>64</u>) und 1-Ethoxi-2-methylsulfinyl-1-phenyl-ethen (<u>65</u>)	130
1-Isopropoxi-2-methylsulfinyl-1-phenyl-ethen (<u>68</u>)	131
2-Methylsulfinyl-1,3-diphenyl-propanon (<u>69</u>)	132
2-Methylsulfinyl-1-phenyl-3-pyrrolidino- propanon (<u>71</u>)	133

	Seite
2-Methyl-3-dimethylamino-2-methylsulfinyl-1-phenyl-propanon (<u>82a</u>)	135
3-Diethylamino-2-methyl-2-methylsulfinyl-1-phenyl-propanon (<u>82b</u>)	136
2-Methyl-2-methylsulfinyl-1-phenyl-3-pyrrolidino-propanon (<u>82c</u>)	138
2-Methyl-2-methylsulfinyl-1-phenyl-3-piperidino-propanon (<u>82d</u>)	139
2-Benzylsulfinyl-1,2-diphenyl-ethanon (<u>80</u>)	140
3-Dimethylamino-2-methylsulfinyl-1,3-diphenyl-propanon (<u>88a</u>)	142
2-Methylsulfinyl-3-morpholino-1,3-diphenyl-propanon (<u>88b</u>)	144
2-Methylsulfinyl-1,3-diphenyl-3-pyrrolidino-propanon (<u>88c</u>)	145
(E)-2-Methylsulfinyl-1,3-diphenyl-propenon (<u>89</u>)	147
p-Tolylsulfinyl-methylsulfonyl-methan (<u>96</u>)	148
Phenylsulfinyl-methylsulfonyl-methan (<u>97</u>)	150
1-p-Tolylsulfinyl-1-methylsulfonyl-ethan (<u>100</u>)	151

Theoretischer Teil

1. Einleitung

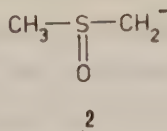
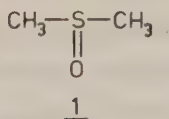
Verbindungen mit der Sulfoxidfunktion haben in den letzten Jahren wieder vermehrtes Interesse gefunden.

Hierbei ist zunächst einmal der einfachste Vertreter, das Dimethylsulfoxid 1, abgekürzt DMSO, zu nennen. DMSO erlangte nicht nur Bedeutung als hervorragendes, aprotisches, dipolares Lösungsmittel sondern wurde immer häufiger auch als Reaktionspartner eingesetzt ¹⁻⁴). Die Reaktivität läßt sich aus der Polarität der Sulfoxid-Bindung ableiten, die ein elektronenreiches Sauerstoffatom, ein partiell positives Schwefelatom und in dessen Folge eine (wenn auch schwach) aktivierte CH-Bindung hervorruft. Die Abspaltung eines Protons gelingt mit sehr starken Basen, und man gelangt zum Methylsulfinyl-carbanion 2 ^{5,6}). Meine Aufgabe war es nun, dessen Reaktionsverhalten bei der Umsetzung mit reaktiven organischen Halogeniden zu untersuchen.

Bei den durchgeführten Darstellungen soll die Sulfoxidgruppe also nicht durch Oxidation in die Moleküle eingeführt werden sondern bereits Bestandteil der eingesetzten Ausgangsverbindungen sein.

Diese Umsetzungen haben nicht nur chemisches Interesse, es könnten sich auch pharmakologisch bedeutsame substituierte Sulfoxide bilden, denn DMSO selbst fand ja in den sechziger Jahren rasch Eingang in die Medizin. Hierfür waren besonders seine hervorragenden Eigenschaften als Penetrations- und Resorptionsvermittler, zum Beispiel für Pharmazeutika, aber auch seine analgetischen, antiphlogistischen und bakterio-

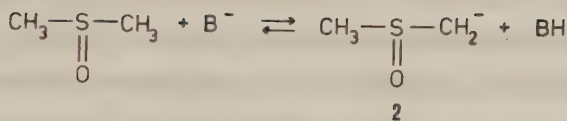
statischen Eigenschaften verantwortlich. Erst die Beobachtung, daß bei Dauerapplikation hoher Dosen an Kaninchen, Hunden und Schweinen Veränderungen des Brechungsindex der Augenlinsen auftraten, ließ das Interesse an DMSO geringer werden. Jedoch wurde eine Schädigung der menschlichen Augen durch DMSO in keinem Fall beobachtet ^{1,2)}.



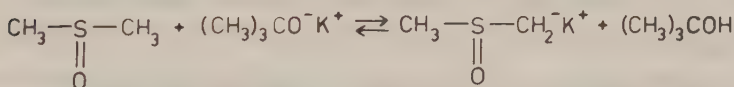
2. Umsetzungen von Methylsulfinyl-carbanion

Trotz der hohen Polarität der SO Bindung ist der aktivierende Einfluß auf die α -C-H-Bindungen gering. DMSO ist 10^7 mal weniger sauer als Aceton und etwa 10^3 mal weniger als Diphenylmethan ⁷⁾. Der pK_a Wert wird je nach Bestimmungsmethode zwischen 31 und 36 angegeben ⁸⁾.

Deswegen gelingt die Ablösung eines Protons zum Methylsulfinyl-carbanion 2 (DMSO)⁻, gelegentlich auch Dimsyl genannt, nur mit sehr starken Basen:



Als solche werden meistens Natriumhydrid oder Natriumamid in DMSO eingesetzt ^{5,6)}. Aus DMSO und Kalium-tert.-butylat entsteht (DMSO)⁻ lediglich in einer Gleichgewichtsreaktion, dessen Lage spektralanalytisch bestimmt wurde ⁹⁾:



Obwohl das Gleichgewicht mehr auf Seiten der Edukte liegt, erreichen die Ausbeuten an Umsetzungsprodukten des Methylsulfinyl-carbanions dennoch bis 95 %, das heißt, verbrauchtes Carbanion wird durch rasche Gleichgewichtseinstellung immer wieder nachgebildet ^{10,11)}.

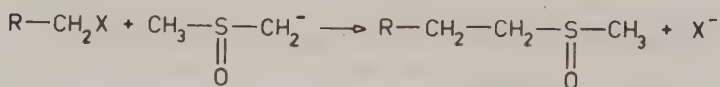
Beim Einsatz von n-Butyllithium kann (DMSO)⁻ auch in Tetrahydrofuran (THF) erhalten werden, wie Corey an einem einzigen Beispiel zeigte ⁶⁾.

Bei meinen Umsetzungen arbeitete ich meist nach zwei Methoden: mit n-Butyllithium in THF oder mit Natriumhydrid (NaH) in DMSO-Überschuß. Hierbei erwies sich die Metallierung mit n-Butyllithium unter Eiskühlung in THF als schnellster Weg. Im Gegensatz dazu mußte beim Arbeiten mit NaH in DMSO-Über-

schuß längere Zeit auf 70° C erhitzt werden, auch wirkte der Überschuß an DMSO beim Aufarbeiten manchmal störend. Allerdings erhielt ich hierbei das Natrium-Salz in Lösung, die man auch zu einem Substrat zutropfen konnte, während das Lithium-Salz in THF als weißer Niederschlag ausfiel. Aufgrund der Vor- und Nachteile wurden meist beide Methoden ausprobiert.

Methylsulfinyl-carbanion 2 vermag sich in nucleophiler Reaktion an aktivierte C-C Mehrfachbindungen, aromatische Systeme sowie an die Carbonylgruppe und heteroanaloge Verbindungen zu addieren ¹⁾, wenn das Substrat keine aciden Protonen besitzt.

(DMSO)⁻ substituiert auf Grund seiner Nucleophilie Halogen in primären Alkylhalogeniden und den Tosylatrest in primären Alkyltosylaten, wie es sich auch mit Epoxiden zu γ -Hydroxysulfoxiden umsetzt ^{6,12-16}).

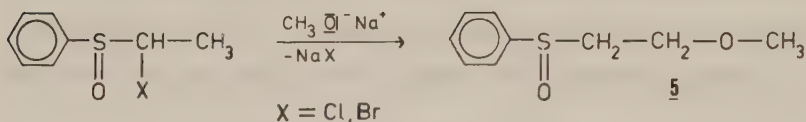


X = Halogen, p-Tosyl

In Konkurrenz dazu wird HX eliminiert, wobei sich Olefine bilden. Die Eliminierungsreaktion überwiegt bei sekundären und tertiären Alkylhalogeniden und -tosylaten.

Nicht untersucht wurden bisher Umsetzungen mit reaktiven organischen Halogeniden, wie α -halogenierten Aminen, -Ethern

etwa mit Wasserstoffperoxid ^{18,19)}. Cinquini und Colonna ²⁰⁾ halogenierten Sulfoxide in α -Stellung und gelangten durch Umsatz mit Natriummethylat zu dem β -Methoxysulfoxid 5:

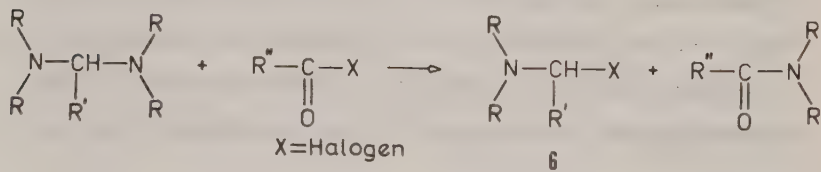


Doch sind hierzu jeweils mehrere Schritte notwendig.

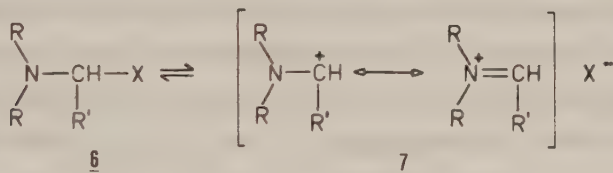
Mannich-Alkylierungen lassen sich mit Sulfoxiden wegen deren geringer CH-Acidität nicht durchführen; entsprechende Versuche von mir schlugen erwartungsgemäß fehl. Es gehen ja selbst die α -ständigen Protonen der Sulfone keine Mannich-Reaktion ein ²¹⁾.

2.1. Mit α -halogenierten Aminen

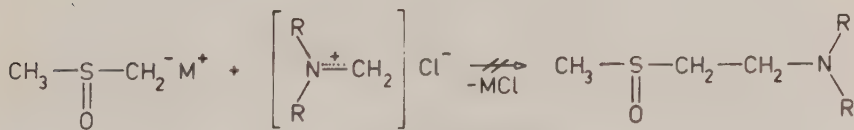
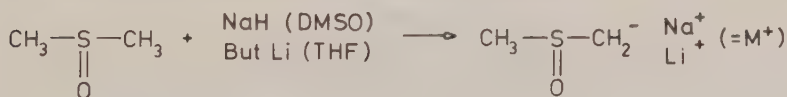
Vertreter dieser von H. Böhme und Mitarbeitern erschlossenen Verbindungsklasse 6 ²²⁾ lassen sich am einfachsten durch Spaltung von sogenannten Aminen oder N,N-Acetalen mit Carbonsäurehalogeniden in wasserfreiem Ether gewinnen ^{23,24)}:



Dabei fallen die α -halogenierten Amine in analysenreiner Form und in praktisch quantitativer Ausbeute aus und sind von den etherlöslichen Carbonsäuredialkylamiden leicht abtrennbar; auf Grund ihres physikalischen und chemischen Verhaltens sind die α -halogenierten Amine als mesomeriestabilisierte Carbenium-Iminium-Salze 7, die mit der kovalenten Verbindung 6 im Gleichgewicht vorliegen, zu formulieren:

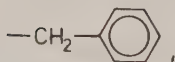
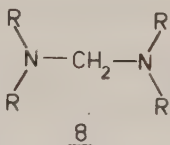


Hierdurch ist auch die große Reaktivität der α -halogenierten Amine gegenüber nucleophilen Reagentien verständlich. Mit (DMSO)⁻ sollte Aminomethylierung eintreten:



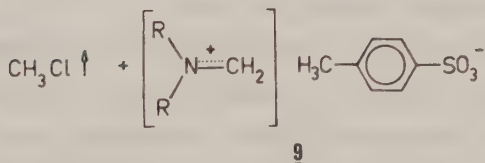
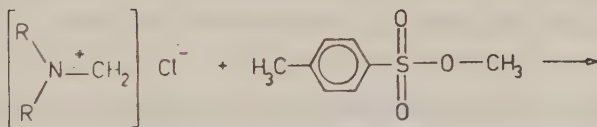
Ich erhielt jedoch unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen niemals ein aminomethyliertes Sulfoxid.

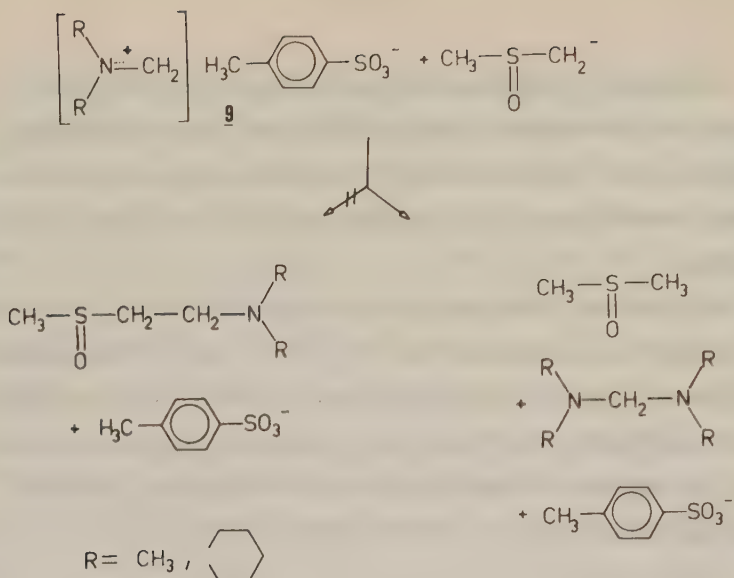
Nach mehrstündiger Reaktionszeit entstand ein weißer Niederschlag, in dem annähernd die berechnete Menge Chlorid nach Volhard nachgewiesen werden konnte. Doch bestand der Niederschlag z.B. bei Verwendung von n-Butyllithium nicht aus reinem LiCl, sondern aus LiCl · DMSO, einem festen Komplex aus Alkalihalogenid und DMSO, wie solche von Popov und Maxey²⁵⁾ beschrieben worden sind. Aus dem Niederschlag (durch Erhitzen im Feinvakuum) und zum Teil aus dem Filtrat konnte ich DMSO fast vollständig wieder zurückgewinnen. Außerdem wurde beim Aufarbeiten stets das entsprechende Aminoal 8 isoliert, wie der Vergleich der IR- und NMR-spektroskopischen Daten mit einem aus Formaldehyd und sek. Amin dargestelltem Präparat lehrte:



Das Aminoal 8 bildete sich nicht etwa erst beim Aufarbeiten sondern konnte unmittelbar in der Reaktionslösung nachgewiesen werden. Auch bei der Aufbereitung unter vollkommen wasserfreien Bedingungen ließ sich nur immer 8 isolieren.

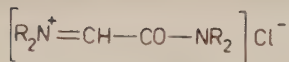
Bevor dieses Verhalten näher untersucht wurde, versuchte ich noch durch Austausch des Chlorids in den α -halogenierten Aminen gegen ein anderes Anion zu einem besseren Ergebnis zu gelangen. Hier boten sich Iminium-p-toluolsulfonate 9 an, die aus den Halogeniden durch Umsetzung mit p-Toluolsulfonsäuremethylester leicht zugänglich sind ²⁶⁾:





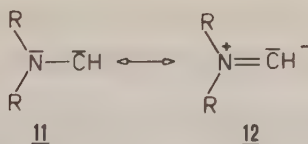
Jedoch wurde das gleiche Ergebnis wie bei der direkten Umsetzung der Halogenide erzielt, DMSO wurde zurückgewonnen und entsprechendes Aminoal isoliert.

Bei der Suche nach einer Erklärung ist zu berücksichtigen, daß das Methylsulfinyl-carbanion zu den basischsten Verbindungen der organischen Chemie überhaupt gehört und zur Aktivierung von den verschiedensten schwach OH-, NH- und CH-aciden Verbindungen vielfältig einsetzbar ist ²⁷⁾. In diesem Zusammenhang sei nur die Deprotonierung von Phosphoniumsalzen zu Phosphoryliden erwähnt ²⁸⁾. Somit könnten auch die α -halogenierten Verbindungen durch (DMSO)⁻ deprotoniert werden. Solche Reaktionen werden in der Literatur zweimal beschrieben, zuerst von Groß ²⁹⁾ bei der Umsetzung des α -Halogenamins 10 mit Triethylamin:



10

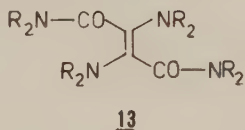
Weiterhin untersuchten auch Knoll und Krumm ³⁰⁾ die Deprotonierung von Dimethyl-chlormethylamin mit Triethylamin, aber auch mit Basen wie Methyllithium und Kalium-tert.-butylat. Da $(DMSO)^-$ noch größere Basizität als Kalium-tert.-butylat aufweist ⁹⁾, könnte auch damit die gleiche Reaktion eintreten. Als Produkt der Deprotonierung entsteht ein Aminocarben 11, das sich im Sinne der Grenzstruktur 12 stabilisieren kann.



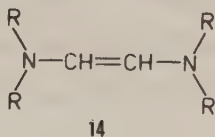
Alle Versuche von Groß, wie auch von Knoll und Krumm, diese Zwischenstufe mit typischen Carbenfängern, wie Tetracyanoethylen oder Cyclohexen, abzufangen, schlugen fehl, wofür die Struktur 12 verantwortlich sein könnte.

Es wurden somit nur Produkte isoliert, die eventuell unter Beteiligung einer Carbenzwischenstufe entstehen.

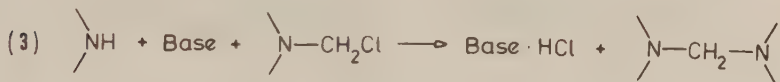
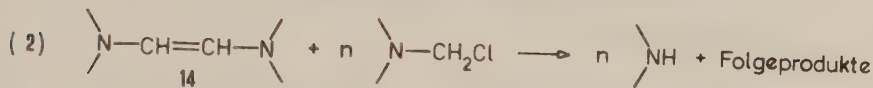
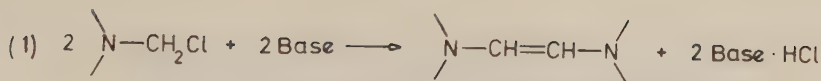
Groß isolierte das Dimere eines solchen Aminocarbens 13 :



Knoll und Krumm wiesen ¹H-NMR-spektroskopisch an Stelle eines Aminocarbens zunächst auch dessen Dimeres 14 nach, dann aber sekundäres Amin und Aminoal:



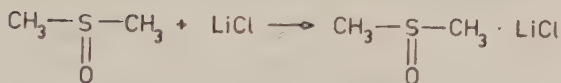
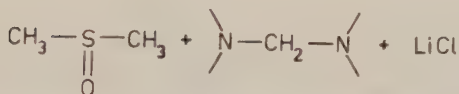
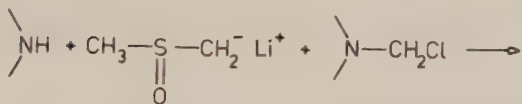
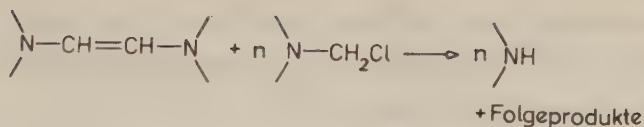
Während das bei den Versuchen von Groß entstehende Fumarsäurederivat 13 offenbar keine weiteren Reaktionen eingeht, setzt sich die Ethylenverbindung 14 mit weiterem α -Halogenamin um, wobei zunächst sekundäres Amin (Gleichgewicht 2) und schließlich in einer weiteren Reaktion (3) Aminoal entstehen soll:



Während die Reaktionen (1) und (3) leicht einzusehen sind, bedarf die Umsetzung (2) noch einer weiteren Diskussion. Danach müßte beim Zusammengeben von 14 mit α -Halogenamin sekundäres Amin entstehen. Dies wird von Knoll und Krumm $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch eindeutig nachgewiesen, ein Experiment, welches von mir nachvollzogen werden konnte.

Somit reagiert die Ethylenverbindung 14 weiter, und man isoliert schließlich Aminoal.

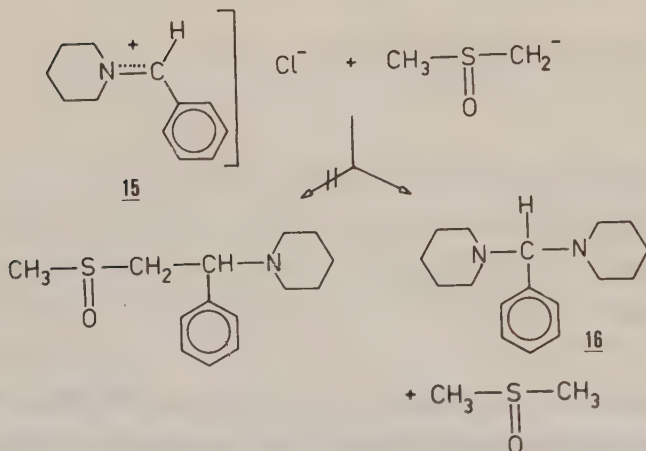
Der Mechanismus der Reaktion (2) wird von Knoll und Krumm ebenfalls diskutiert. Das Ergebnis soll in verkürzter Form als möglicher Reaktionsweg wiedergegeben werden. Die Bildung ist durch elektrophile Addition des α -Halogenamins an die Doppelbindung mit anschließender β -Eliminierung denkbar:



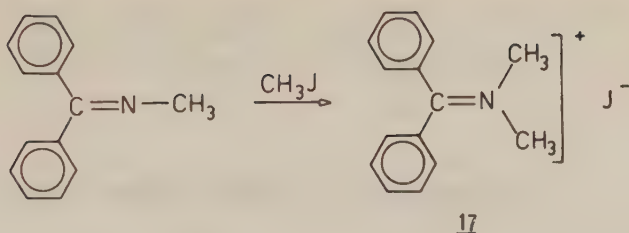
Die Methode zur C-C Knüpfung durch Umsetzung von CH-aciden Verbindungen oder deren Alkalisalzen mit Iminiumsalzen hat vielfältige Anwendung gefunden ³¹⁾. Dies ist immer dann sinnvoll, wenn direkte Mannich-Kondensationen versagen oder nur in schlechten Ausbeuten verlaufen. So lassen sich auch α -Chlorosulfoxide in dieser Weise aminomethylieren ³²⁾. Jedoch scheint mit dem DMSO die Grenze dieses Verfahrens erreicht zu sein, weil dessen Alkalisalze wegen zu großer Basizität nur noch deprotonierend wirken.

Es wurde noch versucht, zu aminoalkylierten Produkten durch Austausch der α -ständigen Protonen in den α -halogenierten Aminen gegen Phenylreste zu gelangen.

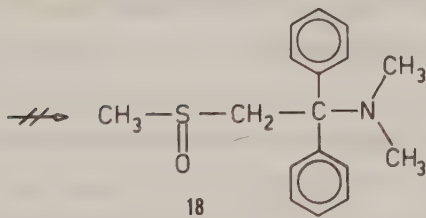
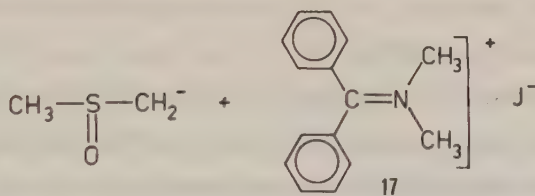
Der Ersatz eines Protons ist in dem Iminiumsalz 15 verwirklicht ²³⁾, welches aber auch nach der Umsetzung mit 2 nur das Aminoal 16 lieferte:



Der Austausch beider Protonen führt zu dem Iminiumsalz 17, das sich leicht aus Benzophenonmethylin und Methyljodid ³³⁾ herstellen läßt:

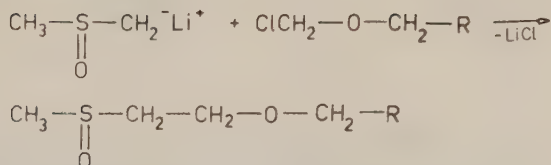


17 setzte sich jedoch nicht mit Methylsulfinylcarbanion zu 18 um, sondern die Ausgangsverbindungen lagen zum größten Teil unverändert vor:

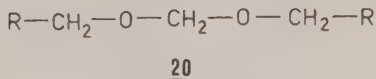


2.2. Mit α -halogenierten Ethern

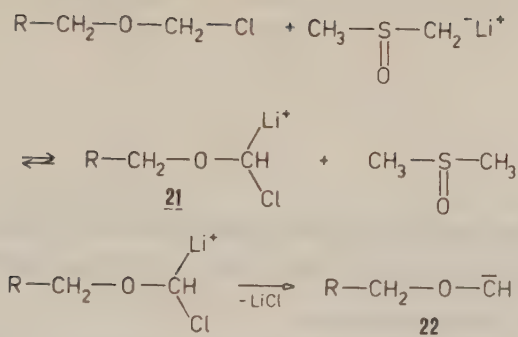
Diese leicht aus Aldehyd, Alkohol und Chlorwasserstoff zugänglichen Verbindungen 19 ^{34,35)} zeigen gegenüber Alkylhalogeniden stark gesteigerte Reaktivität ³⁶⁾:



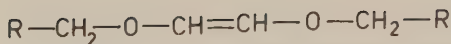
Bei der Umsetzung mit Methylsulfinyl-carbanion traten zunächst ähnliche Schwierigkeiten wie beim Einsatz der α -halogenierten Amine auf. Alkylierte Produkte konnten nur in Spuren nachgewiesen werden, DMSO wurde größtenteils zurückgewonnen und zusätzlich die entsprechenden Acetale 20 isoliert, die sich schon in der Reaktionslösung bildeten und nicht erst beim Aufarbeiten:



Hierfür könnte wiederum Deprotonierung der eingesetzten α -halogenierten Verbindung verantwortlich sein. In diesem Fall würde das Carbenoid 21 und weiter das Oxicarben 22 entstehen.



Darstellung und Reaktion dieser Carbenoide bzw. Carbene sind von Schöllkopf und Mitarbeitern beschrieben worden ³⁷⁻⁴⁵). Mit Hilfe von lithiumorganischen Verbindungen (Butyllithium, Methyllithium) lassen sich danach solche Carbenoide bzw. Oxycarbene gewinnen, die sich unter geeigneten Bedingungen mit Olefinen als Cyclopropanderivate abfangen lassen. Neuere Arbeiten beschreiben die Verwendung sterisch gehinderter Basen wie Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid, die die Ausbeuten an Carbenfolgeprodukten beträchtlich erhöhen ^{46,47}). Ob in meinem Fall Carbenreaktionen abliefen, konnte nicht mit letzter Sicherheit geklärt werden. Ein mögliches "Dimeres" eines Oxicarbens 23 (siehe auch Seite 28) ließ sich nicht nachweisen.



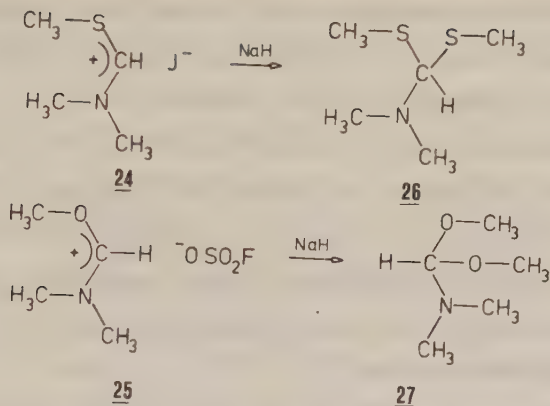
23

Es gelang mir auch nicht, ein Oxicarben durch Zusatz von Carbenfängern abzufangen, doch lassen sich solche Carbene wohl nie so leicht umsetzen.

Es wäre aber möglich, daß sich das zunächst gebildete Olefin 23 weiter umsetzt und schließlich Acetal entsteht, eventuell analog der Aminalbildung bei der Umsetzung der α -halogenierten Amine (siehe Seite 15). Auch wären radikalische Mechanismen oder Redoxprozesse zu diskutieren.

Einige Untersuchungen wurden durchgeführt, ohne daß ein Reaktionsweg schlüssig bewiesen werden konnte.

Beim weiteren Literaturstudium fiel auch auf, daß bei Versuchen der Deprotonierung von Carbeniumionen zu Carbenen mit starken Basen Folgeprodukte anfallen, die den bei meinen Umsetzungen entstehenden Acetalen vergleichbar sind ^{48,49)}. Als Beispiele seien die Carbeniumionen 24 ⁴⁸⁾ und 25 ⁴⁹⁾ angegeben, die bei der Einwirkung von Natriumhydrid unter anderem zu den Verbindungen 26 und 27 führten:



Bilden sich bei meinen Umsetzungen Acetale, entstehen aus den angegebenen Carbeniumionen 24 und 25, die im Gegensatz zu den diskutierten α -halogenierten Ethern noch über einen Dimethylaminrest verfügen, entsprechend Dimethylformamid-dimethylacetal 27 bzw. -merkaptal 26.

Das Entstehen dieser Folgeprodukte wird dabei offengelassen ⁴⁸⁾ bzw. unter Beteiligung einer nucleophilen Addition eines Hydridions an den Carbenium-Kohlenstoff diskutiert ⁴⁹⁾. Solche Hydridionenübertragungen sind aber bei der Base $(\text{DMSO})^-$ nicht möglich.

Es wurde nun versucht, vermehrt zu nucleophilen Substitutionsprodukten zu gelangen.

Verwendung unterschiedlicher Basen (Natriumhydrid, Kalium-tert.-butylat, n-Butyllithium) und damit Erzeugung verschiedener Alkalisalze des DMSO erbrachten keine Änderungen der Reaktivität. Es sollte aber möglich sein, die Basizität des

Methylsulfinyl-carbanions durch Darstellung zum Beispiel eines Magnesiumsalzes herabzusetzen. Dies ist Thema eines gesonderten Abschnitts (siehe Seite 31).

Auch Variation der Lösungsmittel (DMSO, THF, tert.-Butanol) blieb ohne Einfluß auf den Ablauf der Reaktion.

Im weiteren wurde versucht, die Reaktivität der Chlormethylalkylether zu verändern. Zusatz von Lewis-Säuren (Titanatetrachlorid, Antimonpentachlorid) führte zu braunen, schmierigen Rückständen.

Der Austausch von Chlor gegen Jod, erreicht durch Zusatz von Natriumjodid während der Reaktion (in DMSO oder Dimethoxyethan als Lösungsmittel ⁵⁰⁾) und dann vor der Umsetzung durch einen Finkelsteinaustausch ³⁵⁾, erbrachte ebenfalls nicht den gewünschten Erfolg. Es zeigte sich aber überraschenderweise, daß die Ausbeute an nucleophilen Substitutionsprodukten abhängig ist vom verwendeten Chlormethylalkylether. Enthält der Ether einen längeren aliphatischen Rest, so gelingt die Reaktion in besseren Ausbeuten:



Verb.	R	Ausbeute in % d.Th.
<u>28</u>	n-Propyl	17
<u>29</u>	n-Butyl	45
<u>30</u>	n-Pentyl	42
<u>31</u>	n-Hexyl	52

Mit dem Chlormethyl-n-propylether wird eine nur unbefriedigende Ausbeute erzielt, durch weitere Verlängerung der Kette kann aber schon ein brauchbares Ergebnis erreicht werden. Weitere Zunahme des aliphatischen Restes hat dann keinen sich steigernden Einfluß mehr, sondern die Mengen bleiben ungefähr konstant.

Diese Ausbeuten ergaben sich aber auch nur unter genau einzuhaltenden Reaktionsbedingungen. Langes Rühren bei -78°C und vorsichtiges Zutropfen des Ethers zum Methylsulfinylcarbanion erwiesen sich als vorteilhaft. Wäßriges Aufarbeiten führte zu den besten Produkten, doch muß die wäßrige Phase wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt werden, da die entstehenden β -Alkoxysulfoxide gut wasserlöslich sind. Es gelang aber trotzdem, sie vollständig zu extrahieren, wie auch am Propylderivat 28 überprüft werden konnte. Aber selbst unter den vor allem am Chlormethyl-n-butylether erprobten optimalen Bedingungen konnten die Alkylierungsprodukte des Chlormethyl-methylethers und des Ethylderivates

nur in Spuren in der Reaktionslösung nachgewiesen werden.
Eine Reindarstellung gelang nicht.

Chlormethyl-benzylether lieferte überhaupt kein alkylier-
tes Produkt sondern nur das entsprechende Acetal.

Eine Erklärung für die Abhängigkeit von der Kettenlänge
der eingesetzten Chlormethylether zu finden, bereitet Schwierig-
keiten. Offenbar verhält sich ein α -Halogenether mit ei-
nem längeren aliphatischen Rest ähnlicher einem einfachen
Alkylhalogenid.

Als Beispiel für eine ^1H -NMR-Untersuchung ist das Spek-
trum von 29 wiedergegeben:

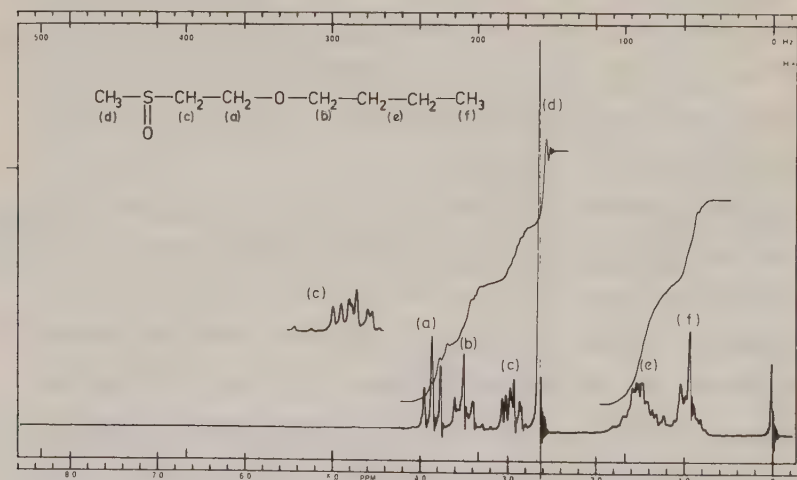


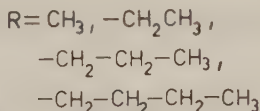
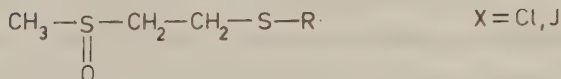
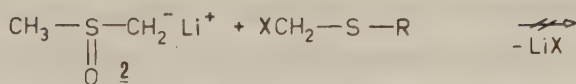
Abb. 1 : ^1H -NMR-Spektrum (CCl_4) von 29

Neben den hochfeldigen aliphatischen und den Methylsulfinylprotonen treten drei verschiedene tieffeldige Methylengruppen in Resonanz. Die getroffene Zuordnung dieser Protonen konnte durch Entkopplungsexperimente bestätigt werden. Die Protonen c sind diastereotop, da sie sich in Nachbarschaft zur Sulfoxidfunktion befinden und bilden mit den Protonen a ein ABM_2 -System. Im AB-Teil werden zehn Linien von den möglichen zwölf sichtbar, wie man besonders im gedehnten Spektrum erkennt.

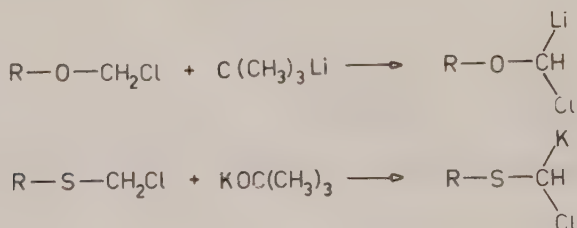
Die erhaltenen β -Alkoxisulfoxide sollen hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirksamkeit überprüft werden. Vergleichbare Hydroxialkylsulfoxide haben sich als sehr wirksam erwiesen (u.a. diuretisch, antiviral, bactericid, siehe Patent der Firma Merck ⁵¹⁾).

Die Untersuchungen an meinen Verbindungen sind aber noch nicht abgeschlossen.

2.3. Mit α -halogenierten Thioethern

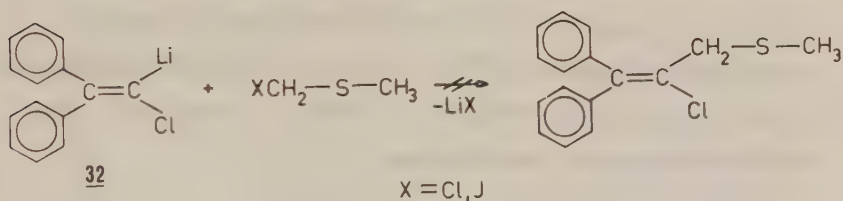


Es überraschte nicht, daß α -halogenierte Thioether mit Methylsulfinyl-carbanion keine nucleophile Substitution eingehen. Die Acidität der α -Protonen im Thioether ist ja noch höher als im Ether, wie man daran erkennt, daß sich α -chlorierte Ether nur mit tertiär-Butyllithium zum Alkoxycarbenoid umsetzen lassen, das Schwefelanaloge hingegen bereits mit K-tertiär-butylat ³⁷⁾:



Dieses Ergebnis wird durch die Versuche von Stammberger ³²⁾ bestätigt, der nur Umsetzungen des α -halogenierten Ethers, nicht aber des Thioethers mit 1-Chlor-2,2-diphenyl-vinyl-

lithium 32 beobachtete. Er vermutete ebenso, daß die Basizität von 32 ausreicht, um ein α -ständiges Proton vom α -Halogenthioether zu abstrahieren:



An dieser Stelle soll noch kurz auf die erhöhte Befähigung des Schwefels zur Stabilisierung von Carbanionen im Vergleich zum Sauerstoff und Kohlenstoff eingegangen werden. Dieses bewirkt ja auch die gesteigerte Acidität im α -halogenierten Thioether.

In älteren Arbeiten werden hierfür immer die freien 3d-Orbitale des Schwefels verantwortlich gemacht. Doch neuere Arbeiten widersprechen dieser These. Berechnungen wurden von zwei Arbeitskreisen am Modell Methylmerkaptan 33 und Methanol 34 und deren Carbanionen 35 und 36 durchgeführt^{52,53}). Hauptargumente gegen eine Beteiligung von d-Orbitalen sind zum einen, daß die C-S Bindung in 35 länger ist als in 33 und zum anderen, daß die Rotationsbarriere um die C-S bzw. C-O Bindung in 35 kleiner ist als in 36. Somit wird eher die größere Polarisierbarkeit des Schwefels für die Erklärung der erhöhten Stabilisierung von Carbanionen durch Schwefel herangezogen.

Doch sind die Diskussionen und die Untersuchungen hierüber sicherlich noch nicht abgeschlossen. Das Methylsulfinylcarbanion 2 wird durch die induktive Wirkung der Sulfinylgruppe stabilisiert. In wie weit eine Resonanzstabilisierung unter Beteiligung von 3d-Orbitalen des Schwefels erfolgt, ist ebenfalls umstritten ⁵⁴⁾. Genauso wie die Untersuchungen hinsichtlich der Konformation von Sulfinylcarbanionen noch nicht abgeschlossen sein dürften ^{54,55)}.



33



35

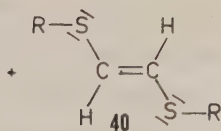
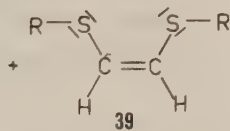
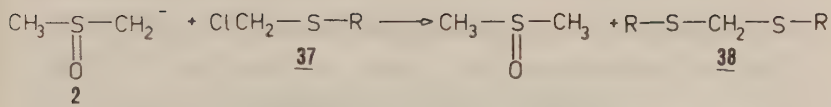


34



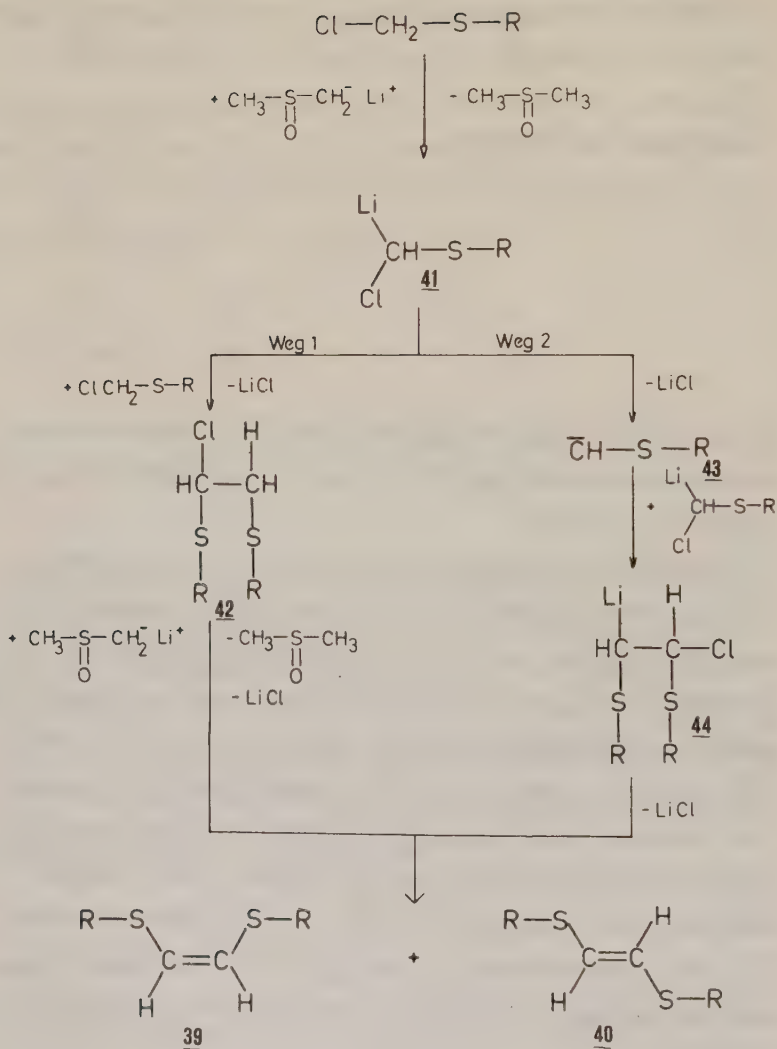
36

Um zu beweisen, daß bei der Umsetzung von 2 mit α -halogenierten Thioethern Deprotonierung eintritt, wurde nun nach möglichen Folgeprodukten gesucht. Diese Umsetzungen führte ich vornehmlich mit Hilfe des Chlormethyl-n-butyl-sulfides 37 durch. Hierbei gelang es mir, neben dem Mercaptal 38 auch das 1,2-Bisbutyl-mercapto-ethylen als Gemisch von 2 und E Isomeren 39 und 40 zu isolieren:



Die Struktur von 39 und 40 wurde durch eine vergleichende Synthese ausgehend von 2-Chloracetaldehyd-dimethylacetal ⁵⁶⁾ eindeutig bewiesen.

Schöllkopf und Mitarbeiter erhielten bei der Umsetzung von Chlormethyl-phenylsulfid mit Kalium-tert.-butylat in THF ohne Zugabe eines Carbenfängers ähnliche Produkte ⁴³⁾. Das Entstehen von 39 und 40 könnte auf zwei Wegen erfolgen. Beide gehen von der primär gebildeten metallorganischen Verbindung 41 aus. 41 könnte mit nicht umgesetztem α -halogeniertem Thioether zu 42 reagieren, das dann in einer baseninduzierten β -Eliminierung 39 und 40 liefern würde. Denkbar wäre aber auch, daß 41 ein Carben 43 bildet und durch Reaktion mit einem weiteren Molekül 41 in die neue metallorganische Verbindung 44 überginge, die dann rasch zu 39 und 40 zerfiel:



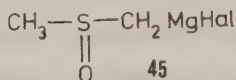
Die zweite Bildungsweise wird von Schöllkopf für die wahrscheinlichere gehalten.

Das Vorliegen von 39 und 40 beweist also eindeutig, daß (DMSO)⁻ in der Lage ist, von α -halogenierten Thioethern ein Proton zu abstrahieren. Auch bei allen anderen eingesetzten α -Halogenthioethern entstanden entsprechende Olefine.

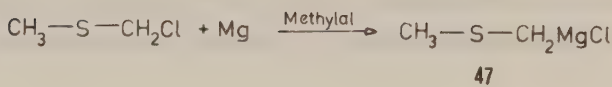
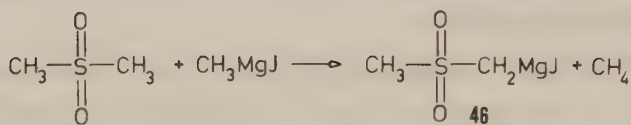
Für eine präparative Nutzung dieser Reaktion wurden keine weiteren Untersuchungen angestellt, da bereits umfangreiches Material zur Darstellung von Thiocarbenen bzw. Carbenoiden und deren Abfangsmöglichkeiten vorliegt. Doch könnte eventuell auch einmal (DMSO)⁻ herangezogen werden, was bisher offenbar noch in keinem Fall beschrieben worden ist.

2.4. Versuche zur Grignardierung von Chlormethylmethylsulfoxid

Nun versuchte ich noch ein Grignard-Reagenz 45 des DMSO herzustellen (siehe Seite 22):



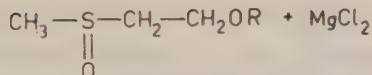
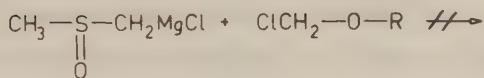
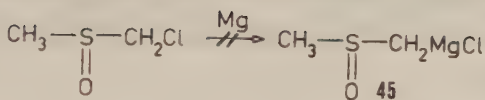
Bisher wurden anscheinend nur Abkömmlinge des entsprechenden Sulfons 46 ⁵⁷⁻⁵⁹⁾ und des Thioethers 47 ⁶⁰⁻⁶²⁾ hergestellt:



Mehrere Autoren haben bereits DMSO mit Organomagnesiumverbindungen umgesetzt, um zum Grignard-Reagenz des DMSO zu gelangen. Isoliert wurden aber stets nur verschiedene Thioether ⁶³⁻⁶⁵).

Ich versuchte deshalb Chlormethylmethylsulfoxid mit Magnesium in Methylal reagieren zu lassen, ähnlich wie Runge und Mitarbeiter mit Chlormethylmethylsulfid arbeiteten ⁶⁰). Da sich Grignard-Reagenzien ausgezeichnet mit α -halogenierten Ethern umsetzen ⁶⁶), schien es möglich, auf diesem Wege zu einer Alkylierung des DMSO zu kommen.

So wurde Chlormethylmethylsulfoxid (hergestellt durch Chlorierung von DMSO unter Triethylaminkatalyse ⁶⁷)) in Methylal mit gut angeätztem Magnesium-Pulver umgesetzt. Es wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur, dann weitere zehn Stunden bei der Siedetemperatur des Methylals gerührt und schließlich ein α -halogener Ether zugesetzt.



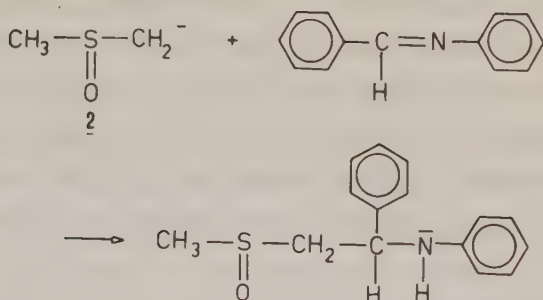
Es konnte jedoch dabei weder die aus einer Grignard-Verbindung sich ableitenden Produkte noch evtl. Dimerisierungsprodukte des Chlormethyl-methylsulfoxids nachgewiesen werden, die Ausgangsverbindungen wurden vielmehr zurückgewonnen.

So läßt sich also offenbar das Magnesiumsalz 45 auf diesem Weg nicht synthetisieren. Dies wäre aber, um die Basizität des Methylsulfinyl-carbanions herabzusetzen, von Vorteil. Vielleicht lassen sich andere Salze des DMSO, wie zum Beispiel ein Kupfersalz, leichter herstellen, die dann bessere Eigenschaften bei nucleophilen Substitutionen aufweisen könnten.

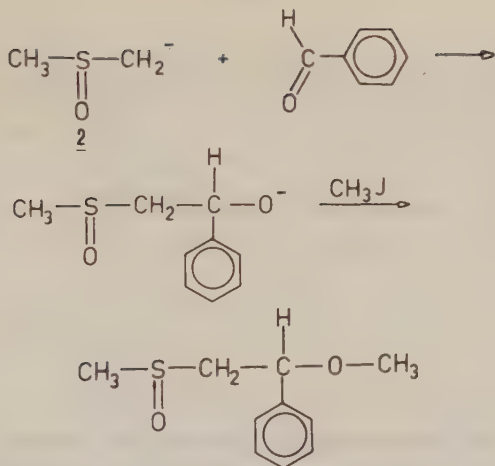
Einfacher Zusatz von Magnesiumchlorid und Kupfer-I-chlorid bei den Umsetzungen mit α -halogenierten Ethern erbrachte keine besseren Ausbeuten an alkyliertem Produkt. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung wurden nicht unternommen.

2.5. Andere Darstellungsmöglichkeiten von β -Amino- und β -Alkoxi-sulfoxiden, ausgehend von Methylsulfinyl-carbanion

Zusätzlich zu den bisherigen sollen noch andere Möglichkeiten diskutiert werden, die, ebenfalls von Methylsulfinyl-carbanion 2 ausgehend, zu β -Amino- und β -Alkoxi-sulfoxiden führen, die ja durch Umsetzung der α -halogenierten Amine und -Ether nicht bzw. nur teilweise zugänglich waren. Die Umsetzung von 2 mit Schiffischen Basen sollte möglich sein. Das Literaturstudium ergab, daß dies bereits von Corey ⁶⁾ am Beispiel der Reaktion mit Benzalanilin erfolgreich durchgeführt worden ist:

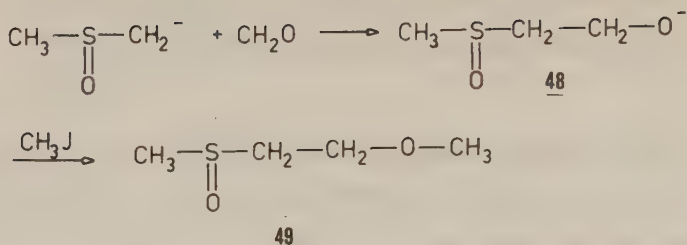


β -Hydroxisulfoxide sind durch Umsetzung von 2 mit Aldehyden darstellbar ⁶⁾, die sich auch im alkalischen Milieu zu Alkoxi-sulfoxiden verethern lassen ⁶⁸⁾, wie das folgende Beispiel der Reaktion von 2 mit Benzaldehyd verdeutlicht:



Man erkennt, daß sich fast analoge Verbindungen wie bei meinen Umsetzungen von 2 mit α -halogenierten Ethern bilden, nur daß sich noch ein zusätzlicher Phenylrest im Molekül befindet.

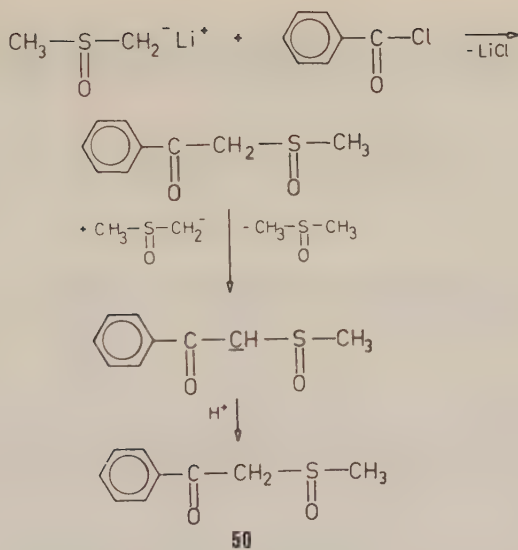
Zu den vollkommen gleichen Substanzen müßte man gelangen, wenn Paraformaldehyd an Stelle von Benzaldehyd Verwendung findet, was offenbar noch nicht versucht worden ist. Die Reaktion gelang auch hiermit, wenn auch nicht in allzu hoher Ausbeute. Das entstehende β -Hydroxi-sulfoxid 48 habe ich nicht isoliert sondern gleich mit Methyljodid umgesetzt:



Somit ist auch Verbindung 49 darstellbar, die ja bei der Umsetzung der α -halogenierten Ether nur in verschwindend geringer Menge entstand. Sie ist bisher wohl erst einmal in der Literatur beschrieben worden. 49 entstand neben anderen Verbindungen bei der Oxidation des entsprechenden Sulfides mit Wasserstoffperoxid ¹⁹⁾. Für die Synthese der entsprechenden Schwefelanaloga bieten sich keine weiteren sinnvollen Versuche, von Methylsulfinyl-carbanion ausgehend, an.

2.6. Umsetzung von Methylsulfinyl-carbanion mit Benzoylchlorid

Additionen von $(\text{DMSO})^-$ an Ketone, Aldehyde und Ester sind eingehend bearbeitet worden ^{69,6)}. Bisher nicht untersucht sind die Umsetzungen mit Säurechloriden vom Typ des Benzoylchlorids, die analog zur Reaktion mit Estern zu β -Ketosulfoxiden 50 führen sollten:



Beim Einsatz doppelter Mengen $(\text{DMSO})^-$ gelang es mir 50 in 65 % Ausbeute zu isolieren, was fast der Umsetzung mit Benzoessäureethylester (72 % bzw. 79 %) ^{6,10)} entspricht.

Abb. 2 zeigt das zugehörige ^1H -NMR-Spektrum. Neben den Resonanzen der Methyl- und der aromatischen Protonen erkennt man das für die diastereotopen Methylenprotonen erwartete AB-System.

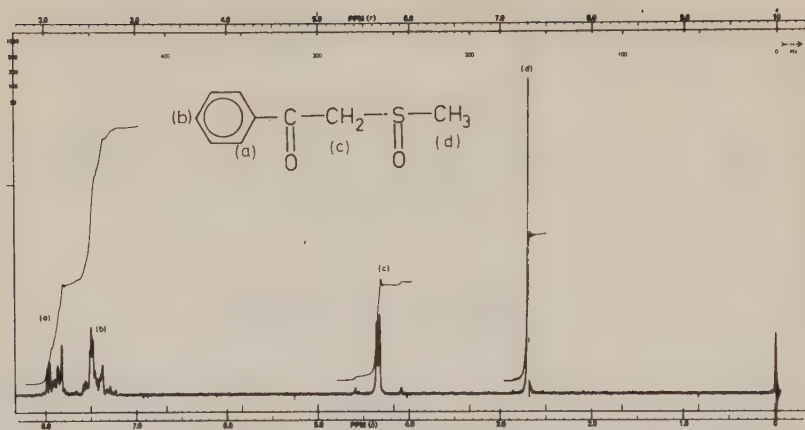
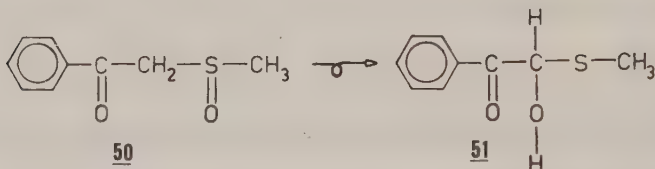


Abb. 2 : ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 50

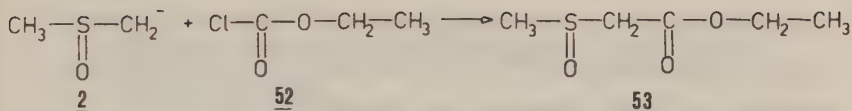
50 lagerte nach längerem Stehenlassen an der Luft in das Thiohalbacetal 51 um:



Diese unter dem Begriff "Pummerer-Reaktion" bekannte Umlagerung läßt sich durch Kochen in wäßriger Salzsäure bereits in kurzer Zeit bewerkstelligen ^{10,70}).

Leider sind Umsetzungen von 2 mit Säurechloriden vom Typ des Chlorkohlensäureesters 52 schon bearbeitet worden ⁷¹), so daß sich hier keine weiteren Umsetzungen anboten.

Die Reaktionen führen zu den erwarteten α -Sulfinylestern 53:



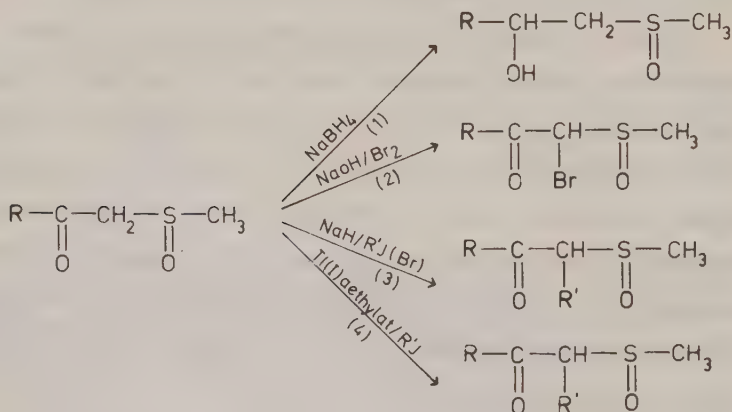
Insgesamt gesehen, wenn man die Veröffentlichungen über Umsetzungen von Methylsulfinyl-carbanion und meine eigenen Ergebnisse in Betracht zieht, so scheint es sich in hervorragender Weise zu Additionsreaktionen an die Carbonylgruppe und heteroanaloge Verbindungen sowie an Carbonsäurederivate zu eignen, während sich bei nucleophilen Substitutionsreaktionen Schwierigkeiten ergeben können.

Da ein Teil der beabsichtigten Umsetzungen mit $(\text{DMSO})^-$ wegen dessen großer Basizität nicht in der gewünschten Richtung verlaufen waren, sollte mit 50 eine Verbindung vorliegen, die wegen des acidifizierenden Einflusses der Carbonylgruppe in anderer Weise zum Beispiel mit α -halogenierten Verbindungen umzusetzen sein müßte. Auch schienen hiermit eventuell Mannich-Kondensationen und Phasentransfer-katalysierte Reaktionen möglich zu sein. Deswegen wurde mit dieser Verbindung weitergearbeitet.

3. Alkylierung von ω -(Methylsulfinyl)acetophenon

Die β -Ketosulfoxide haben sich als sehr reaktionsfähig erwiesen und können mit Hilfe einfacher Reaktionen in eine ganze Reihe von interessanten Folgeprodukten übergeführt werden (3,6,10,11,68,72-79). Hierbei entstehen aus den β -Ketosulfoxiden oder aus den entsprechenden "Pummerer-Derivaten" meist in hoher Ausbeute die verschiedensten schwefelfreien Produkte mit einer Vielzahl von funktionellen Gruppen.

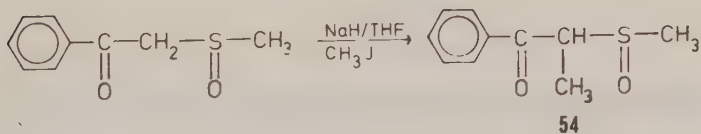
Reaktionen unter Erhalt der Sulfoxidgruppierung sind ebenfalls beschrieben: Neben der Reduktion der Ketogruppe zur alkoholischen Gruppe mit NaBH_4 (1), der Bromierung der Methylengruppe (2), auch Alkylierungen (68,74,77,79) mit Alkylhalogeniden unter Zuhilfenahme von Natriumhydrid (3) oder Thallium(I)-ethylat (4) zur Erzeugung des Carbanions vom β -Ketosulfoxid (siehe Schema):



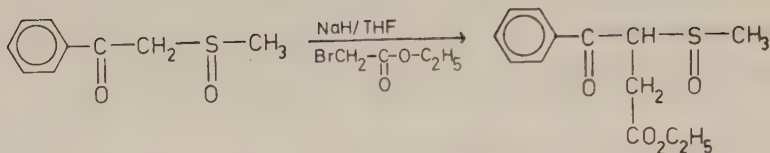
Versuche zur Alkylierung mit α -halogenierten Ethern und zur Aminomethylierung nach Mannich oder mit Hilfe von α -halogenierten Aminen sowie Phasentransfer-katalysierte Reaktionen sind meines Wissens bisher nicht durchgeführt worden.

3.1. Alkylierungen mit Natriumhydrid bzw. Thallium(I)-ethylat als Base

Alkylierungen des ω -(Methylsulfinyl)acetophenons beschrieben zunächst Russel^{11,68)} und Mitarbeiter bei der Umsetzung des Natrium-Salzes mit Methyljodid in THF, wobei das alkylierte Produkt 54 als Diastereomerengemisch in guter Ausbeute gebildet wurde. Durch Kühlen im Eisbad kristallisierte dabei ein Diastereomeres aus :

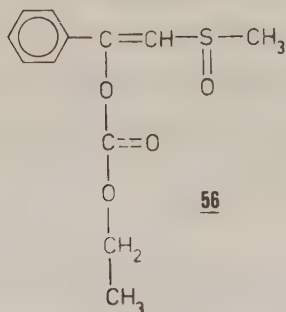


Auf ähnlichem Weg und nach chromatographischer Reinigung gewannen sie ferner 55 als Diastereomerengemisch durch Einwirkung von Bromessigsäureethylester⁷⁷⁾:



55

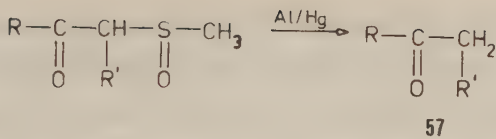
Bei der Umsetzung mit Chlorameisensäureethylester erhielten sie jedoch nur das O-alkylierte Produkt 56:



56

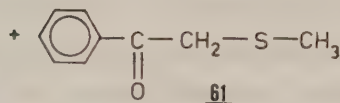
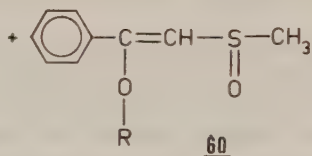
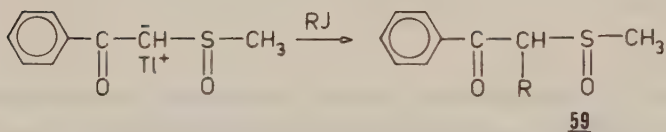
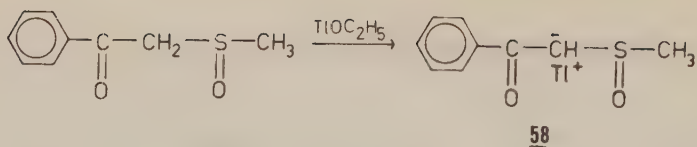
Ähnliche Umsetzungen beschrieb Bartlett ⁸⁰⁾, jedoch mit einem anderen β-Ketosulfoxid.

Etwas abgewandelt bereiteten Gassman und Richmond ⁷⁴⁾ 54; sie benutzten DMSO bzw. Dimethylformamid als Lösungsmittel. Ihr Ziel war dabei die Darstellung von Ketonen 57, die sich durch Umsetzung von β-Ketosulfoxiden mit Aluminiumamalgam gewinnen lassen:



Da sich die alkylierten β -Ketosulfoxide mit Ausnahme von 54 nur sehr schwer reinigen lassen, werden höher alkylierte Produkte (mit Ethyljodid und n-Propylbromid) sofort weiter zu Ketonen umgesetzt, die sich dann in hoher Ausbeute rein darstellen lassen. Dieses Verfahren verwendet auch Russel ¹¹⁾.

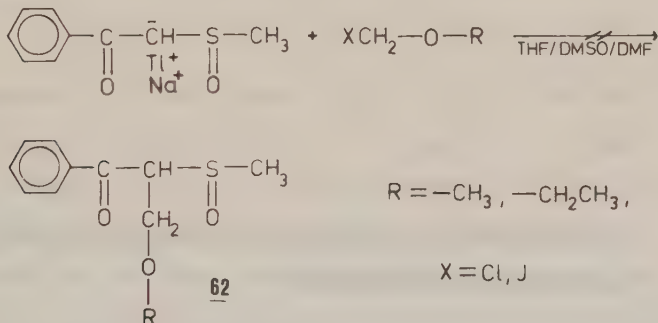
Hooz und Smith ⁷⁹⁾ schließlich gelangten zu einer Alkylierung über das entsprechende Thallium(I)-Salz 58, wobei sie jedoch nur beim Einsatz von Methyljodid ein C-alkyliertes Produkt 59 in guter Ausbeute erhielten (siehe Tabelle); sonst aber auch O-alkyliertes Produkt 60 und das Sulfid 61:



Alkylierungsmittel	Isoliertes Produkt		
	% 59 (C-Alk.)	% 60 (O-Alk.)	% 61
CH_3J	81	-	-
$\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$	30	17	28
iC_3H_7	-	42	36

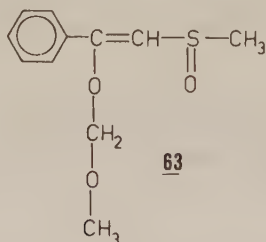
Zur Trennung von 59, 60 und 61 diente die präparative Dünnschichtchromatographie. Ergebnis ihrer Arbeit war, daß die Verwendung von Thallium(I)-Salz keine Vorteile bringt gegenüber dem Natrium-Salz in Bezug auf die Herstellung mehr C-alkylierter Produkte. Bei allen Arbeiten zeigt sich die Sonderstellung des Methyljodids unter den Alkylierungsmitteln.

Sämtliche in der Literatur beschriebenen Methoden wurden von mir auf die Umsetzung mit α -halogenierten Ethern übertragen:



Nach langer Reaktionszeit fiel Natrium- bzw. Thallium-halogenid aus und es entstand nach Entfernung des Niederschlags und des Lösungsmittels ein teeriges Produkt, dessen ¹H-NMR-Spektrum keine Hinweise auf die C-alkylierte Verbindung 62 enthielt. Bei dem Teer handelte es sich offenbar um ein Gemisch mehrerer Substanzen, das jeglichen Trennungs- und Aufarbeitungsversuchen widerstand, es konnte lediglich immer ein geringer Teil Ausgangsverbindung 50 zurückgewonnen werden.

Offenbar findet aber eine O-Alkylierung zu 63 statt, denn die entsprechenden Signale finden sich im ^1H -NMR-Spektrum. Doch konnte die Verbindung 63 nicht aus den Rohprodukten rein isoliert werden.

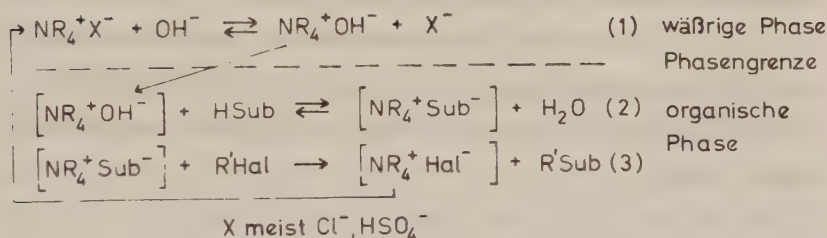


3.2. Alkylierung mit Hilfe von quartären Ammoniumsalzen (Phasentransfer-Katalyse)

Reaktionen im Zwei-Phasen-System (Wasser, Chloroform oder Methylenchlorid) haben in den letzten Jahren vor allen Dingen zur Carbenerzeugung und zur Alkylierung große Bedeutung erlangt ^{81,82}). Hierfür beginnt sich der von C.M. Starks geprägte Begriff "Phasentransfer-Katalyse" durchzusetzen ⁸²⁻⁸⁴).

Bei der Alkylierung mit Alkylhalogeniden wird eine wäßrige Phase aus Natronlauge und quartärem Ammoniumsalz kräftig mit einer Lösung des Substrates und des Alkylierungsmittels in Methylenchlorid oder Chloroform gemischt. Die

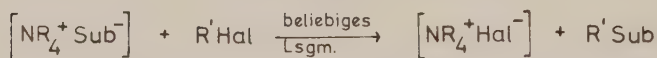
Vorgänge, die sich dabei abspielen können, verdeutlicht das folgende Schema:



Das quartäre Ammoniumsalz setzt sich mit der Natronlauge teilweise zum Hydroxid um (1), das nun in die organische Phase wandern und sich dort als Ionenpaar mit dem zu alkylierenden Substrat ins Gleichgewicht setzen kann (2). Es entsteht das quartäre Ammoniumsalz des Substrates, das rasch mit dem Alkylhalogenid alkyliert wird (3). Das dabei gebildete Halogenid kann im Falle von Chlorid zurück in die wäßrige Phase wandern, und der Vorgang wiederholt sich. Allerdings bleibt beim Einsatz von Alkyljodiden das entstehende Jodid zum größten Teil als Ionenpaar in der organischen Phase, so daß beim Arbeiten mit Alkyljodiden molare Mengen "Katalysator" eingesetzt werden müssen ⁸³⁾, während bei Chloriden katalytische Mengen genügen.

Nach kurzer Reaktionszeit (das Gemisch reagiert dann neutral) wird die organische Phase abgetrennt, eingengt und das alkylierte Produkt vom quartären Ammoniumsalz (meist durch Zusatz von Ether) abgetrennt.

Dieses generell auch bei schwächer C-H-aciden Verbindungen anwendbare Verfahren kann bei stärkerer CH-Acidität abgewandelt werden: Man setzt zu wäßriger Natronlauge das Substrat und fügt das quartäre Ammoniumsalz zu: Es entsteht das quartäre Ammoniumsalz des Substrates, das nach Extraktion mit Methylenchlorid und Abziehen des Lösungsmittels isoliert und dann in einem anderen Lösungsmittel alkyliert werden kann:



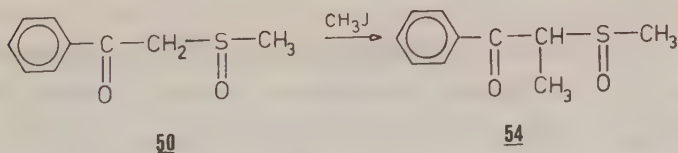
Der Vorteil der 2. Methode liegt in der Variation der Lösungsmittel und man so zu bevorzugter C- oder O-Alkylierung kommen kann ^{82,85}).

Günstig bei beiden Methoden sind leichte Handhabung, kurze Reaktionszeiten und das Entfallen des Trocknens von Lösungsmitteln (wie z.B. beim Arbeiten mit Natriumhydrid). Im folgenden wird die zuerst beschriebene Methode mit Phasentransfer-Katalyse bezeichnet und die 2. mit "Alkylierung unter Isolierung des Ammoniumsalzes" (hierfür hat sich noch keine Bezeichnung durchgesetzt).

Als Katalysatoren werden bei der Alkylierung mit Alkyljodiden meist käufliches Tetrabutylammoniumhydrogensulfat verwendet, beim Arbeiten mit Alkylchloriden Triethylbenzylammoniumchlorid.

Eine dritte Möglichkeit der Verwendung von quartären Ammoniumsalzen besteht in der Umsetzung im nur wäßrigen Milieu mit konzentrierter Natronlauge und unter Zusatz von zwei Prozent des Katalysators, wie sie für die Alkylierung mit Alkylchloriden beschrieben wird ⁸¹⁾.

Sämtliche Methoden wurden von mir wegen der angegebenen Vorteile auf β -Ketosulfoxide übertragen, was bisher anscheinend noch nicht versucht worden ist. Zunächst arbeitete ich mit Alkyljodid und konnte ω -(Methylsulfinyl)acetophenon 50 mit Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und Methyljodid sowohl nach der Phasentransfer-Katalyse wie auch nach der "Alkylierung unter Isolierung des Ammoniumsalzes" in guter Ausbeute alkylieren:



Das zunächst entstehende ölige Produkt erwies sich nach NMR-spektroskopischer Untersuchung als Diastereomerengemisch, denn sämtliche Resonanzen sind verdoppelt. Das Verhältnis der beiden Diastereomeren gemäß der Intensität der Signale beträgt etwa 5:3.

Nach längerem Stehenlassen kristallisierte ein Diastereomeres aus. Abbildung 2 zeigt das zugehörige ¹H-NMR-Spektrum:

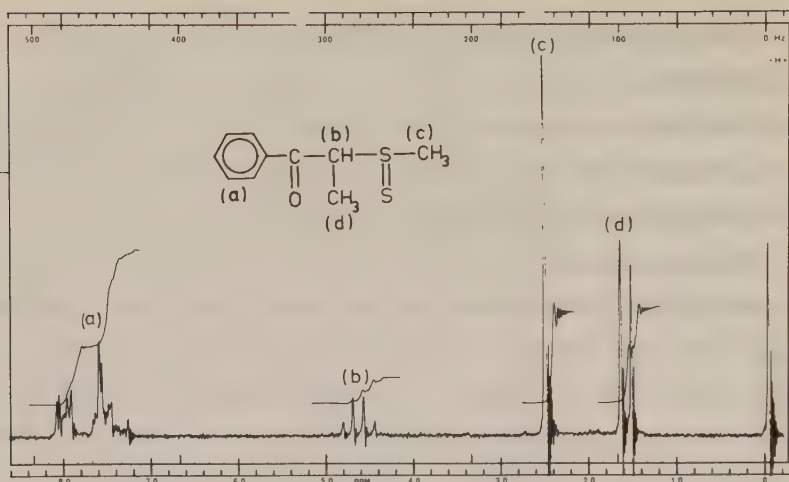
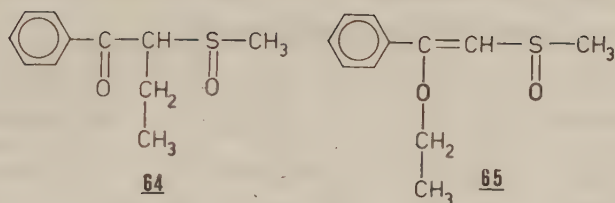


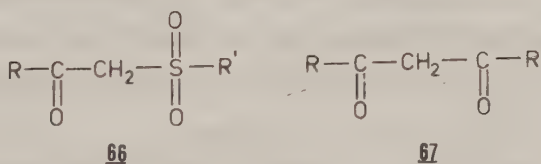
Abb. 3 : ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von **54**

Die 5 aromatischen Protonen treten bei 8.13 - 7.80 ppm bzw. bei 7.73 - 7.33 ppm in Resonanz. Proton b koppelt mit den Protonen d, wodurch ein Quadruplett bei 4.67 und ein Dublett bei 1.66 ppm zur Beobachtung kommt. Bei 2.56 ppm erkennt man das Singulett der Protonen c.

Beim Einsatz von Ethyljodid zeigte sich, daß nach der Phasentransfer-Katalyse ein Gemisch von C- und O-alkyliertem Produkt **64** und **65** erhalten wurde (beim Umsatz mit Methyljodid entstand O-alkyliertes Produkt nach ^1H -NMR-Untersuchung des Rohproduktes nur in verschwindend geringer Menge):



Es wurde nun versucht durch "Alkylierung unter Isolierung des Ammoniumsalzes" in verschiedenen Lösungsmitteln zu bevorzugter C-Alkylierung zu gelangen, wie dies z.B. bei der Ethylierung (aber nicht Isopropylierung) von β -Ketosulfonen 66 ⁸⁶⁾ und bei der Ethylierung und Isopropylierung von β -Diketonen 67 ⁸⁵⁾ gelungen ist. Als Lösungsmittel wurden dabei Essigsäureethylester bzw. Toluol als Medium für bevorzugte C-Alkylierung angegeben.



Doch sowohl in Toluol als auch in Essigsäureethylester änderte sich das Verhältnis von C- zu O-alkyliertem Produkt nicht wesentlich. Es wurden neben den apolar aprotonischen auch dipolar aprotonische (DMSO, Aceton) und ein protonisches Lösungsmittel (Ethanol) eingesetzt. Die folgende

Tabelle gibt das Mengenverhältnis der erhaltenen Rohprodukte nach ^1H -NMR-Untersuchung wieder:

Lösungsmittel	% <u>64</u>	% <u>65</u>	% Ausgangsverbindung <u>50</u>
Toluol	70	25	5
Essigsäure- ethylester	75	20	5
Dimethyl- sulfoxid	70	20	10
Aceton	65	20	15
Ethanol	65	35	0

Es werden also ungefähr immer die gleichen Ergebnisse erzielt. Nur nach der Umsetzung in Ethanol lag keine Ausgangsverbindung 50 mehr vor, der Anteil an O-alkyliertem Produkt ist hier entsprechend höher.

Als Beispiel sei das ^1H -NMR-Spektrum, das nach der Umsetzung in Toluol erhalten wurde, wiedergegeben.

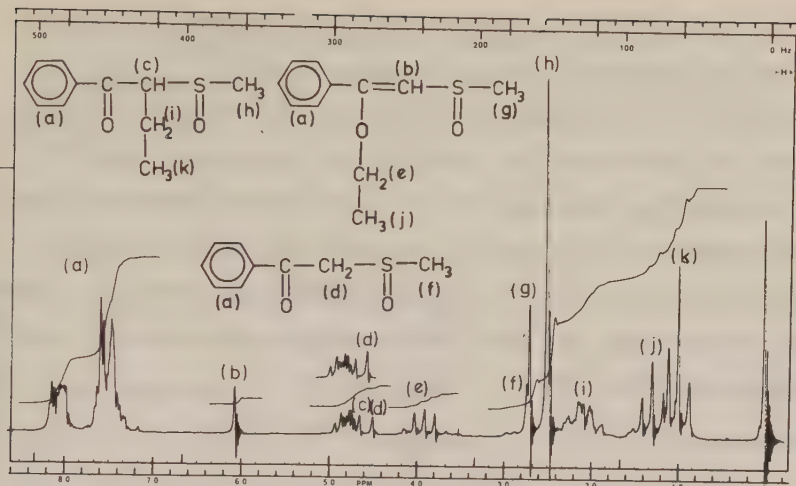


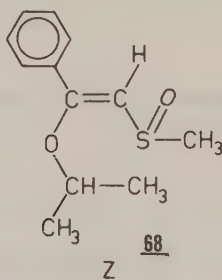
Abb. 4 : ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) einer Mischung von 50, 64 und 65

Dieses Spektrum enthält dabei sämtliche von Hooz und Smith ⁷⁹⁾ angegebenen Resonanzen für die Verbindungen 64 und 65. Die Resonanzen d und f rühren von der Ausgangsverbindung 50 her (Erhöhung des Signals d nach Zusatz einer kleinen Menge von 50).

Die Trennung der beiden Produkte ist nach Hooz und Smith mittels präparativer Dünnschichtchromatographie möglich, hierauf wurde jedoch wegen des großen Aufwandes verzichtet.

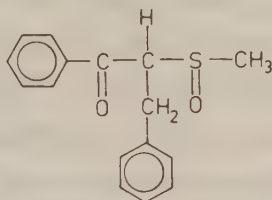
Auch Russel ¹¹⁾ bzw. Gassmann und Richmond ⁷⁴⁾ alkylierten 50 mit Ethyljodid, doch wurde dann sofort ohne Reinisolierung weiter zu Butyrophenon reduziert. Offenbar ist also der Anteil an O- und C-alkyliertem Produkt nur vom verwendeten Alkylierungsmittel abhängig.

Dies wurde durch den Einsatz von Isopropyljodid bestätigt, das wie bei den Umsetzungen von Hooz und Smith ⁷⁹⁾ nur die O-alkylierte Verbindung 68 lieferte. Nach ¹H-NMR-Untersuchung scheint es sich dabei nur um eines der beiden möglichen E- und Z-Isomere zu handeln. Eine absolut sichere Zuordnung wird nicht getroffen, doch ergibt sich nach den ¹H-NMR-spektroskopischen Daten eine gute Übereinstimmung des Wertes der chemischen Verschiebung für das olefinische Proton mit einem nach ⁸⁷⁾ abgeschätzten Wert für die Z-Form von 68 (δ berechnet, Z = 5.64 δ berechnet, E = 5.39 , δ praktisch = 5.67).



Diese Abschätzung beruht auf der Addition bzw. Subtraktion von empirisch gefundenen Inkrementwerten zu oder von 5.28. Bisher fand sich in der Literatur kein Hinweis für das Inkrement Sulfoxid. Doch eine neuere Arbeit gibt diese Werte an, die aus einer Vielzahl von substituierten Ethylenen mit der Sulfoxidgruppierung bestimmt wurden und sehr gut, von wenigen Ausnahmen abgesehen, mit den gefundenen Werten übereinstimmen ⁸⁸⁾.

Die Phasentransfer-Katalyse mit Benzyljodid (-chlorid und -bromid reagierten nur schlecht) ergab dagegen fast nur die C-alkylierte Substanz 69.



69

69 war auch schon von Russel ¹¹⁾ wiederum zur sofortigen weiteren Umsetzung synthetisiert worden.

Bei allen von mir durchgeführten Alkylierungen gelangte ich zu den verschiedensten Substanzen in den besten Ausbeuten, wenn man nach Entfernung des Lösungsmittels die Produkte durch Extraktion mit Ether in einer Soxhlet-Apparatur vom mitentstehenden Tetrabutylammoniumjodid abtrennt.

Diese Rohprodukte sind dann zwar nicht analysenrein, würden sich aber für weitere Umsetzungen sehr gut eignen.

Die analysenreinen Produkte der Alkylierung mit Isopropyl- bzw. Benzyljodid 68 und 69, die bisher nur als Öle beschrieben worden sind ^{11,79)}, konnten durch Säulenchromatographie (Kieselgel) und anschließendem Waschen mit Ether gewonnen werden, allerdings in nicht allzu hohen Ausbeuten. So gelangte man jedoch auch zu kristallinen Verbindungen.

Bei der "Alkylierung unter Isolierung des Ammoniumsalzes" des β -Ketosulfoxides 50 mit α -halogenierten Ethern konnte wie beim Arbeiten mit dem Natrium- oder Thallium(I)-salz von 50 wieder nur ein teeriges Produkt erhalten werden, dessen ^1H -NMR-Spektrum keinerlei Hinweis auf ein C-alkyliertes Produkt 62 enthielt. Die O-alkylierte Verbindung 63 entstand offenbar in geringer Menge, sie konnte aber in diesem Fall nicht durch Säulenchromatographie abgetrennt werden.

β -Ketosulfoxide lassen sich also mit Hilfe von quartären Ammoniumsalzen alkylieren, es gelingt aber nicht, die Reaktion hinsichtlich C- oder O-Alkylierung zu beeinflussen. Dieses hängt vielmehr vom eingesetzten Alkylierungsmittel ab.

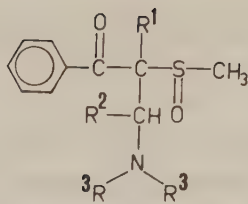
4. Aminomethylierung von β -Ketosulfoxiden

Zur Aminomethylierung des β -Ketosulfoxides 50 bieten sich zwei Möglichkeiten an:

1. Umsetzung des Carbanions von 50 mit α -halogenierten Aminen. Hierbei dürfte wegen der geringen Basizität des Anions keine Deprotonierung der α -halogenierten Verbindung wie durch Methylsulfinyl-carbanion eintreten.
2. Umsetzung von 50 nach Mannich. Diese Reaktion müßte hier wegen der durch die Carbonylgruppe hervorgerufenen Enolisierbarkeit und der größeren CH-Acidität von 50 im Vergleich zum Dimethylsulfoxid möglich sein.

Beide Reaktionen sind meines Wissens bisher nicht untersucht worden, wie auch die dabei entstehenden Verbindungen offenbar nicht bekannt sind. Die möglicherweise erhaltenen Substanzen, deren allgemeine Struktur 70 wiedergibt, könnten darüberhinaus von zweierlei Bedeutung sein:

Zum einen bieten sich Eliminierungsreaktionen an, sowohl von Sulfensäure als auch von sekundärem Amin, die zu weiteren interessanten Verbindungen führen, zum anderen könnten Substanzen der Struktur 70 durch die Einführung des Aminrestes in β -Stellung zur Ketogruppe pharmakologisch bedeutsam werden. Es besitzen ja schon einige Vertreter der Klasse der Sulfoxide, besonders Dimethylsulfoxid, ein breites Spektrum an pharmakologischer Wirksamkeit ^{1,2}) (siehe Seite 1).

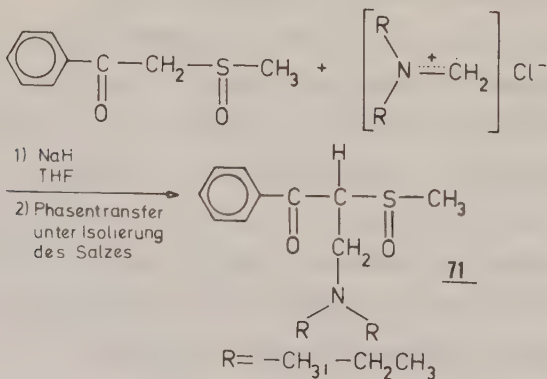


70

4.1. Umsetzung mit α -halogenierten Aminen

(Über Darstellung und Eigenschaften der α -halogenierten Amine siehe Kapitel 2.1.)

Die Reaktion wurde in Tetrahydrofuran mit Natriumhydrid als Base und nach der Phasentransfermethode unter Isolierung des Salzes (siehe Kapitel 3.2.) durchgeführt:

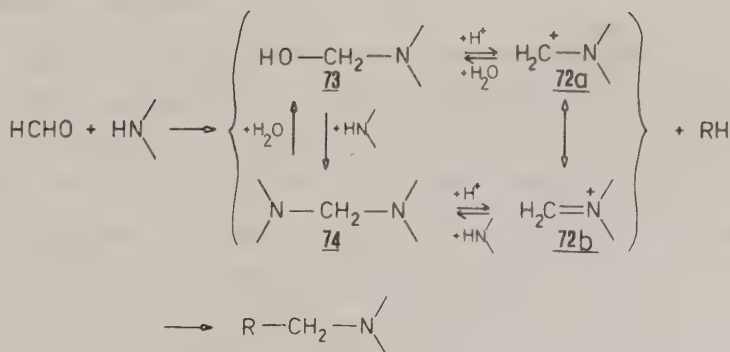


Ich erhielt jedesmal ein aminomethyliertes Produkt 71, jedoch ergaben sich bei der Reindarstellung Schwierigkeiten, da sich die öligen Verbindungen schon bei der Reaktion und beim Aufarbeiten sehr leicht zersetzten. Da ich auch die Mannich-Reaktion erfolgreich durchführen konnte, wurde nach dieser Methode weitergearbeitet und auch dabei die Zersetzung der erhaltenen Basen untersucht.

4.2. Mannich-Reaktionen

Die unter dem Begriff Mannich-Reaktion bekannte Umsetzung einer CH-aciden Verbindung mit einer Carbonylkomponenten und einem primären oder sekundären Amin hat vielfältige Anwendung gefunden ^{21, 89}).

Über den möglichen Mechanismus sind zahlreiche Arbeiten erschienen. Das folgende Schema gibt die wichtigsten Ergebnisse der meisten Publikationen wieder:



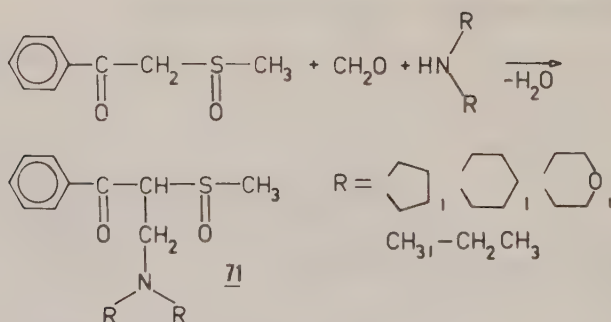
Zunächst reagiert das Amin mit der Carbonylkomponenten zu den Produkten 72, 73, 74, aminoalkylierendes Agens ist dann im sauren Milieu das Carbenium-Iminiumion 72 (siehe auch Struktur der α -halogenierten Amine), während im basischen Bereich diese Rolle eher dem Hydroxymethylamin 73 und dem Aminoal 74 zugeschrieben wird. Im zweiten Schritt erfolgt dann der Angriff am Enol der CH-aciden Verbindung. Doch auch andere Mechanismen, wie zum Beispiel bei der Reaktion von Cycloalkanonen, werden postuliert ⁹⁰).

4.2.1. Formaldehyd als Carbonylkomponente

4.2.1.1. Umsetzung mit ω -(Methylsulfinyl)acetophenon

4.2.1.1.1. Darstellung der Mannichbasen

Ich setzte zunächst Formaldehyd als Carbonylkomponente ein:



Bei allen eingesetzten Aminen war die Reaktion durchführbar, doch ergaben sich Schwierigkeiten wegen der bereits bei der Umsetzung mit α -halogenierten Aminen erkannten Instabilität der erhaltenen Mannich-Basen.

Nach zahlreichen Variationen der Reaktionsbedingungen erwies sich die Umsetzung der Komponenten ohne Lösungsmittel als bester Weg. Teilweise mußte unter Eiskühlung, teilweise bei Raumtemperatur gearbeitet werden. Erhitzen war grundsätzlich zu vermeiden. Entstandenes Öl wurde dann in etwas Chloroform aufgenommen, bei der Reaktion gebildetes Wasser durch Zusatz von geglühtem Natriumsulfat gebunden und vom Trocknungsmittel und eventuell nicht umgesetztem Paraformaldehyd abfiltriert. Nach vorsichtigem Entfernen des Lösungsmittels verblieben stets gelbe, dickflüssige Öle, die nicht zur Kristallisation zu bringen waren und sich bei der Destillation zersetzten. Einzige Reinigungsmöglichkeit war eine kurze Extraktion mit wenig Ether.

Die Reaktionszeiten, die Reinheit und die Stabilität der gewonnenen Substanzen variierten in starkem Maße mit den eingesetzten sekundären Aminen.

Pyrrolidin zeigte hier die besten Eigenschaften, denn es zeichnete sich durch die kürzeste Reaktionszeit aus. Außerdem war die erhaltene Mannich-Base von relativ großer Stabilität. Sie blieb der einzige Vertreter dieser Gruppe, der analysenrein gewonnen und lange Zeit unter Stickstoff im Kühlschrank ohne Veränderungen aufbewahrt werden konnte.

Den Beweis für das Gelingen der Reaktion liefert neben der richtigen Analyse und dem IR-Spektrum das folgende ^1H -NMR-Spektrum:

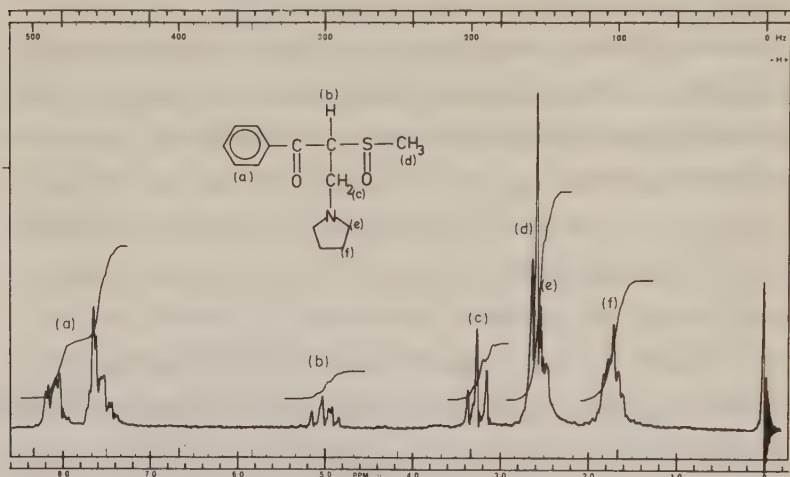
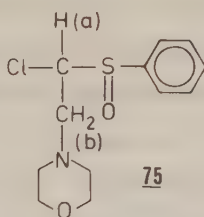


Abb. 5: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 71

Es weist neben den Resonanzen der Aromaten- und Pyrrolidinprotonen zwei Singulets bei 2.63 und 2.58 ppm für die Methylgruppe, zwei sich überlagernde Tripletts bei 5.03 und 4.80 ppm für das Methinproton und zwei sich zu drei Signalen überdeckende Dubletts bei 3.30 und 3.21 ppm für die Methylengruppe auf. Die Verdoppelung der Resonanzen bestätigt das Vorliegen zweier Diastereomere, denn neben der Sulfoxidgruppierung ist ja durch die Aminomethylierung ein zweites chirales Zentrum entstanden. Die beiden Diastereomere entstehen dabei gemäß der Intensität der Signale etwa im Verhältnis 2:1. An

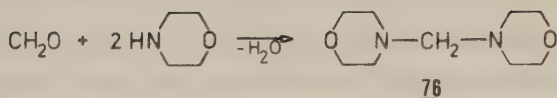
sich erwartete ich für die Protonen b und c jeweils ein ABX-System, doch können die beiden Methylenprotonen bei der angewandten Feldstärke zufällig dieselbe chemische Verschiebung besitzen.

Stammbberger ³²⁾ beobachtete ebenfalls bei dem vergleichbaren aminomethylierten α -Chlorsulfoxid 75 ein Triplet und ein Dublett für das Proton a und die Protonen b.



Piperidin als sekundäres Amin lieferte ebenfalls eine Mannich-Base, doch war hier eine etwas längere Reaktionszeit notwendig, bei der schon teilweise Zersetzung eintrat, so daß nur ein annähernd analysenreines Produkt erhalten werden konnte.

Noch ungünstiger lagen die Verhältnisse bei dem nicht so basischen Morpholin (pK_B 5,6 ⁹¹⁾). Hierbei war die Reaktionszeit so lang und die Reaktivität so gering, daß neben dem Zerfall der entstehenden Verbindung sich die Reaktion des Paraformaldehyds mit zwei Mol Morpholin zum Bis-morpholinomethan 76 bemerkbar machte:



Reinigung durch Destillation, Kristallisation oder Chromatographie waren wiederum nicht möglich.

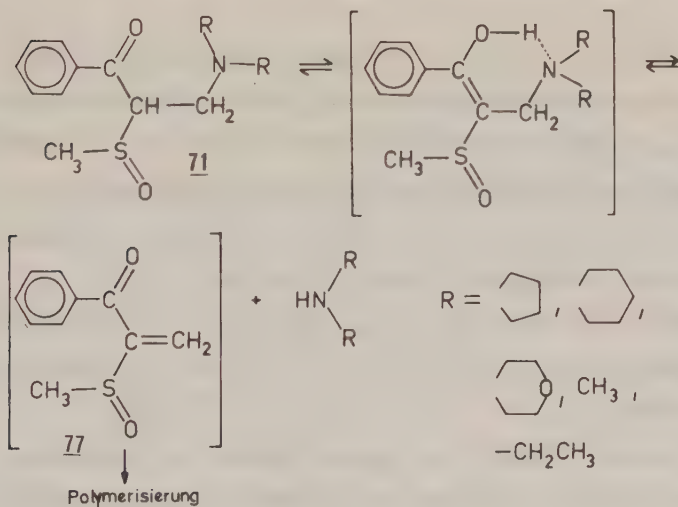
Die nichtcyclischen Amine Dimethyl- und Diethylamin reagierten erst bei Raumtemperatur, dann aber sehr schnell. Bei der Reaktion trat aber schon merkliche Zersetzung ein. So wurde die Mischung von Diethylamin mit β -Ketosulfoxid 50 und Paraformaldehyd sofort homogen, doch schon nach kurzer weiterer Reaktionszeit rot und harzig.

Es gelang in keinem Fall, die Salze der Mannich-Basen darzustellen, denn bei der Umsetzung des tertiären Amins mit Chlorwasserstoff, Methyljodid, Perchlorsäure und Pikrinsäure wurden nur die Salze der ursprünglich eingesetzten sekundären Amine erhalten.

4.2.1.1.2. Zersetzung der Mannich-Basen

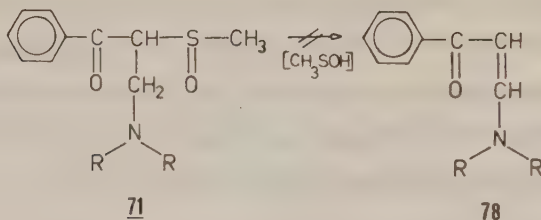
Wann immer Zersetzung der Mannich-Basen eintrat oder durch Erhitzen erzwungen wurde, entstanden harzige, teerige Produkte, deren ^1H -NMR-Spektren Resonanzen im Bereich von olefinischen Protonen aufwiesen. Die Intensität der Resonanzen für die Protonen der Aminreste nahm dabei ab. Diese Beobachtung deutet auf eine Zersetzung der Basen nach folgendem Reaktionsweg:

Da sich in β -Stellung zum Aminstickstoff noch ein bewegliches Wasserstoffatom befindet, kann sich sekundäres Amin abspalten; es entstünde das α, β -ungesättigte β -Ketosulf-oxid 77 (eine Verbindung, die meines Wissens bisher noch nicht beschrieben worden ist), die offensichtlich sehr leicht polymerisiert. Solche Eliminierungen finden noch leichter bei Quarternierung des Aminstickstoffs z.B. mit Methyljodid statt⁹²⁾. Als Zwischenprodukt bei der Abspaltung wird ein sechsgliedriger Chelatring vorgeschlagen, wobei es sich um typische Gleichgewichtsreaktionen handelt^{92,93)}.



Dies erklärt auch, daß sich am leichtesten die Verbindungen mit Dimethyl- bzw. Diethylsubstituenten zersetzen, denn die abgespaltenen Amine entziehen sich wegen ihrer Flüchtigkeit

dem angegebenen Gleichgewicht. Da sich bei den Mannich-Basen vom Typ 71 auch in β -Stellung zur Sulfoxidgruppierung Protonen befinden, wäre eine weitere denkbare Reaktion die Abspaltung von Sulfensäure zum Enamin 78:



Auf diese Sulfensäureeliminierung wird im Verlauf der Diskussion noch näher einzugehen sein; bei den Mannich-Basen vom Typ 71 ist jedoch die Abspaltung von sekundärem Amin eindeutig gegenüber der Sulfensäureeliminierung bevorzugt.

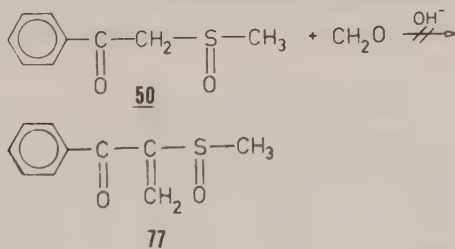
Weiteres Ziel war nun, die Amineliminierung zu untersuchen und eventuell präparativ nutzbar zu machen.

Zunächst soll überlegt werden, warum die α, β -ungesättigte Verbindung 77 so leicht polymerisiert und wie dies verhindert werden kann.

Das Molekül 77 stellt ein gutes Monomer zur anionischen Polymerisation dar, verfügt es doch über zwei Akzeptorgruppen, von denen besonders die CO-R Gruppe die Fähigkeit zu solchen Reaktionen stark fördert ⁹⁴⁾. Da sich bei der Entstehung von 77 ja auch Amin bildet, könnte dieses selbst als Initiator einer solchen Polymerisation wirken ⁹⁴⁾.

Um dies verhindern zu können, müßte das Amin abgefangen oder das Monomere so verändert werden, daß es nicht mehr so leicht zur Polymerisation neigt. Die letztere Überlegung fand ihre Bestätigung bei der Untersuchung der erhaltenen Mannich-Basen aus Benzaldehyd als Carbonylkomponente (siehe Kapitel 4.2.2.), die erste führte zu thermischen Zersetzungen der Verbindungen unter Zusatz von Säuren, wie zum Beispiel Oxalsäure. Auf diese Weise konnte das Amin sofort als Aminhydrogenoxalat ausfallen, wie Cardwell ⁹⁵⁾ dies bei einigen Keto-Mannich-Basen erfolgreich durchführte. Doch auch diese Umsetzungen lieferten nicht die reine α, β -ungesättigte Verbindung 77, offenbar verlief die Polymerisation auch mit nur Spuren von Amin sofort ab.

Syntheseveruche von 77 aus dem β -Ketosulfoxid 50 und Paraformaldehyd im alkalischen Milieu scheiterten ebenso, die Ausgangsverbindungen lagen vielmehr unverändert vor:



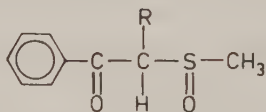
Ließ sich diese Verbindung nicht isolieren, so sollte sie nach Darstellung durch Zersetzung der Mannich-Basen mit anderen CH-aciden Verbindungen im Sinne einer Michael-Addition

abgefangen werden können. Solche Synthesen haben präparativ große Bedeutung erlangt und vielfältige Anwendung gefunden ^{21,89}). Voraussetzung ist dabei, daß die zwischenzeitlich entstehende Verbindung nicht zu schnell polymerisiert. Dies scheint jedoch bei dem α, β -ungesättigten Keton 77 der Fall zu sein, denn Additionen, wie zum Beispiel von Nitromethan nach der Vorschrift von Gill ⁹⁶⁾ oder auch von Malonsäureester schlugen fehl.

4.2.1.2. Umsetzung mit α -(Methylsulfinyl)propiophenon

Zur Zersetzung der Mannich-Basen 71 unter Amineliminierung ist ein Proton in β -Stellung zur Aminogruppe erforderlich. So müßten Verbindungen, bei denen dieses Proton substituiert ist, von größerer Stabilität sein.

Als Ausgangsverbindungen wurden deswegen auch substituierte β -Ketosulfoxide vom Typ 79 untersucht:

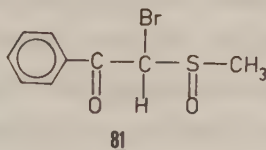
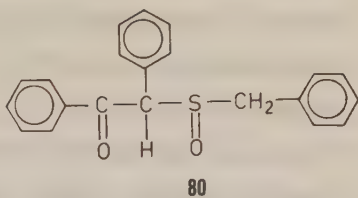
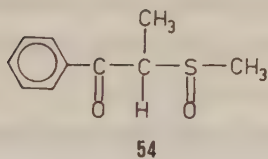


79

Hier bietet sich die Substitution durch eine Methylgruppe an, was zum α -(Methylsulfinyl)propiophenon 54 führt, einer Verbindung, die durch Alkylierung ja leicht zugänglich ist.

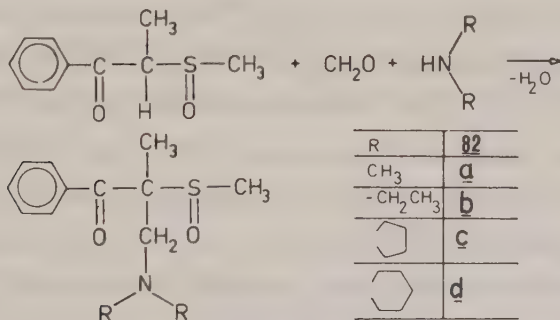
Die Substitution durch eine Phenylgruppe zum β -Ketosulfoxid 80 wird in einem weiteren Kapitel behandelt.

Der Ersatz durch Halogen, zum Beispiel durch Brom, liefert das α -Halogensulfoxid 81, jedoch wurde diese bereits bekannte Verbindung ¹¹⁾ wegen zu großer Instabilität nicht in die Untersuchungen miteinbezogen.



4.2.1.2.1. Darstellung der Mannich-Basen

So wurde zunächst α -(Methylsulfinyl)propiophenon 54 umgesetzt und die analysenreinen Mannich-Basen 82a - d in sehr guten Ausbeuten erhalten:



Zum Reaktionsablauf und zu den Bedingungen sind einige Bemerkungen zu machen.

Insgesamt gesehen erwies sich erwartungsgemäß die methylierte Verbindung 54 als reaktionsträger als das unsubstituierte β -Ketosulfoxid 50, da Methinprotonen immer schwerer nach Mannich zu alkylieren sind als Methylen- oder Methylprotonen ²¹⁾.

So waren zahlreiche Variationen der Reaktionsbedingungen notwendig, um die größten Ausbeuten zu erzielen. Sie bestanden in der Umsetzung der Aminbase mit Paraformaldehyd und β -Ketosulfoxid 54 in wenig Benzol bei Raumtemperatur. Erhitzen war wiederum zu vermeiden. Nach zwei- bis dreitägigem Rühren und Aufarbeiten analog zu den Mannich-Basen 71 erhielt man erneut ölige Verbindungen, die sich weder unzersetzt destillieren ließen noch zur Kristallisation zu bringen waren. Einzige Reinigungsmöglichkeit war eine kurze Extraktion mit Ether. Wurden jedoch absolut saubere Ausgangsverbindungen eingesetzt, so konnten die analysenreinen Verbindungen erhalten werden.

Ein Überschuß an Basen (nicht bei Piperidin, da sonst zusätzliche Aminabildung) und Paraformaldehyd erwies sich als vorteilhaft. Das Dimethylaminderivat war nur durch die vierfache Menge an Dimethylamin (40%ige wäßrige Lösung) darzustellen, wobei trotzdem in diesem Fall noch ein Rest an Ausgangsverbindung 54 verblieb, der aber durch Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge entfernt werden konnte. Das Einleiten von Dimethylamingas in die Lösung der beiden anderen

Komponenten brachte dabei genauso wenig Vorteile wie der Einsatz des entsprechenden α -halogenierten Amins.

Das reaktionsträge Morpholin setzte sich nicht um. Es war in keinem Fall möglich, die reinen quartären Salze der Mannich-Basen 82 mit den üblichen Quarternierungsmitteln zu erhalten, sondern es trat hierbei offenbar Zersetzung ein, eventuell durch Reaktion an der Sulfoxidgruppierung. Trotz aller Schwierigkeiten bei der Reaktion erwiesen sich die dann entstandenen Mannich-Basen 82 als relativ stabil, sie konnten bei Raumtemperatur und an der Luft längere Zeit unverändert aufbewahrt werden. Dies beweist die Richtigkeit der Überlegung für die Zersetzung der Mannich-Basen 71 mit einem Proton in β -Stellung zum Aminstickstoff.

4.2.1.2.2. ^1H -NMR-Untersuchung und Diastereomerentrennung

Bei allen dargestellten Verbindungen liegen wiederum Diastereomerengemische vor, da die Moleküle zwei chirale Zentren aufweisen. Dies läßt sich besonders deutlich am ^1H -NMR-Spektrum des Dimethylaminderivates erkennen, denn es erscheinen sechs Signale für die drei unterschiedlichen Methylgruppen:

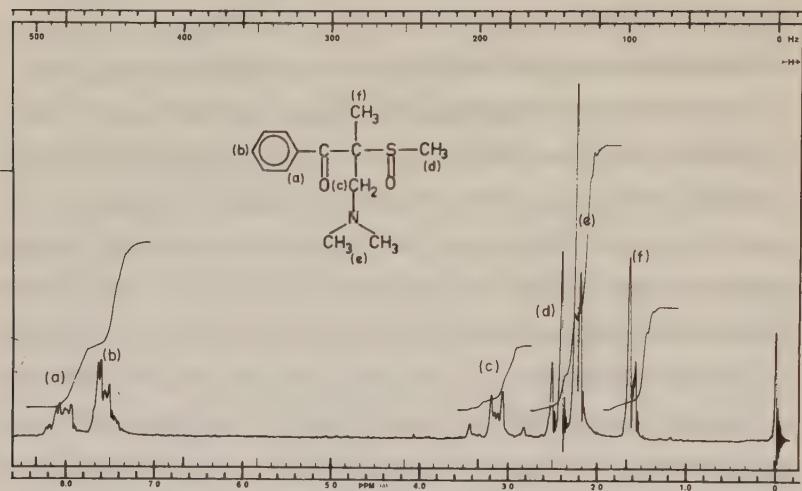


Abb. 6 : ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 82a

Die Methylenprotonen ergeben die erwarteten AB-Systeme, von denen eines recht deutlich wahrzunehmen ist, jedoch das zweite etwas überlagert wird.

Die Diastereomeren entstehen dabei gemäß der Intensität der Signale etwa im Verhältnis 2:1.

Bei den anderen hergestellten Derivaten ergaben sich analoge ^1H -NMR-Spektren für die im gleichen Verhältnis entstehenden Diastereomeren.

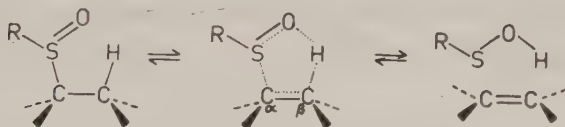
Die Trennung der Diastereomeren bereitete Schwierigkeiten, da bei der Dünnschicht- und Säulenchromatographie Zersetzung der Mannich-Basen zu beobachten war. Umkristallisation ließen die öligen Verbindungen erst recht nicht zu.

Nur beim Piperidinderivat entstanden nach sehr langem Stehenlassen im Kühlschrank Kristalle, die durch scharfes Absaugen vom restlichen Öl befreit werden konnten und sich als ein reines Diastereomeres erwiesen, allerdings war die Ausbeute dabei sehr gering.

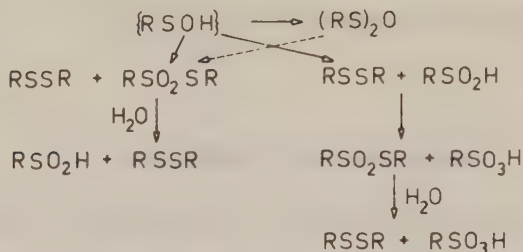
4.2.1.2.3. Zersetzung der Mannich-Basen

Die Mannich-Basen vom Typ 82, bei denen die Amineliminierung nicht wie bei den Verbindungen 71 möglich ist, sind zwar bei Raumtemperatur stabil, zersetzen sich aber doch sehr leicht beim Erhitzen.

Bei den Substanzen 82 dürfte dafür die bereits im Kapitel erwähnte Sulfensäureeliminierung verantwortlich sein, da sich ja in β -Stellung zur Sulfoxidfunktion nach wie vor Protonen befinden. Diese Reaktion ist reversibel und soll intramolekular über einen fünfgliedrigen Übergangszustand verlaufen 97,98).



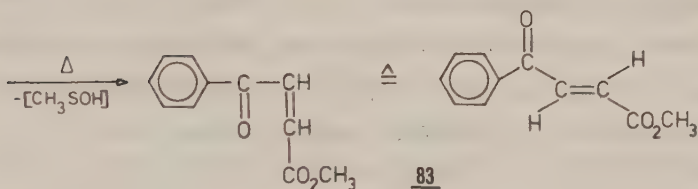
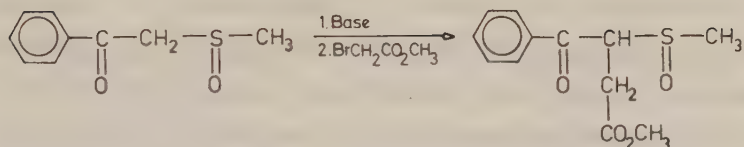
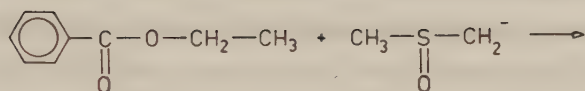
Die dabei abgespaltene Sulfensäure ist natürlich nicht isolierbar, sie zersetzt sich sofort weiter zu den verschiedensten Schwefelverbindungen ⁹⁹):



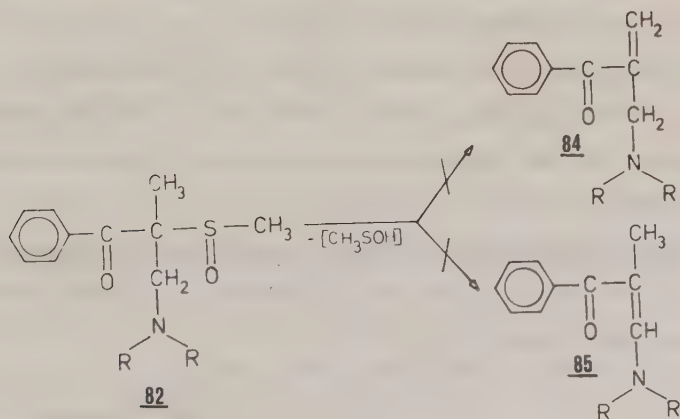
Hauptreaktionsprodukt ist dabei wohl das entsprechende Disulfid.

Diese Sulfensäureeliminierung hat zahlreiche Anwendungen gefunden und ist eingehend untersucht worden ^{100 - 103}).

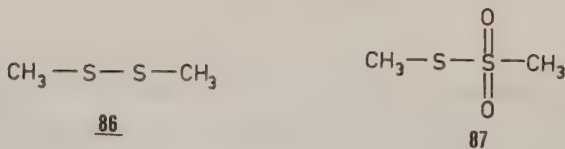
Die Eliminierung aus β -Ketosulfoxiden wird ebenfalls mehrfach in der Literatur erwähnt, vornehmlich zur Synthese von Benzoylacrylsäureestern 83 (E-Isomer) nach dem folgenden Reaktionsweg ^{104 - 106}):



Auf mein Beispiel übertragen sollte man aus den aminomethylierten Verbindungen 82 eventuell das Olefin 84 oder das Enamin 85 erhalten können:

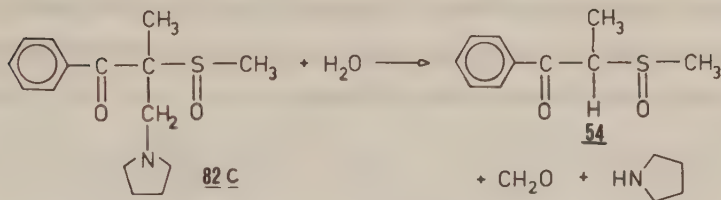


Nach den Untersuchungen von Trost ¹⁰⁵⁾ müßte dabei bevorzugt das Olefin 84 gebildet werden, da die Abspaltung von einem Methylproton gegenüber einem Methylenproton bevorzugt sein soll. Es wurden zahlreiche Reaktionen, vornehmlich unter den von Russel ¹⁰⁴⁾, Trost ¹⁰⁵⁾ oder Bartlett ¹⁰⁶⁾ angegebenen Bedingungen, meist mit dem Pyrrolidinderivat 82c durchgeführt. Es entstanden immer ölige, harzige Produkte, die allen Aufarbeitungsversuchen, wie zum Beispiel Säulenchromatographie mit Aluminiumoxid oder Kieselgel, widerstanden. Zum Beweis, daß bei diesen Reaktionen Sulfensäure abgespalten wird, wurde nun nach eventuellen Folgeprodukten der abgespaltenen Methylsulfensäure gesucht (siehe Seite 74).



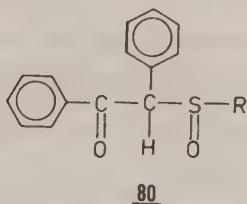
Hier bot sich das Dimethyldisulfid 86 an, das tatsächlich nach dreistündigem Erhitzen auf 70° C und sofortiger Destillation unter Normaldruck (Kp 116° C) aus dem harzig gewordenen Ansatz gewonnen werden konnte und mit authentischem Material IR- und NMR-spektroskopisch sowie hinsichtlich der Refraktion identisch war. Das ebenfalls zu erwartende Methylmethan-thiosulfonat 87 konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Offenbar ging es in dem verharzenden Ansatz schon weitere Reaktionen ein.

Bei einer schonenden Wasserdampfdestillation trat die Rückreaktion der Mannich-Umsetzung ein, die Ausgangsverbindung 54 konnte zurückgewonnen werden.



4.2.1.3. Umsetzung mit 2-Benzylsulfinyl-1,2-diphenyl-ethanon

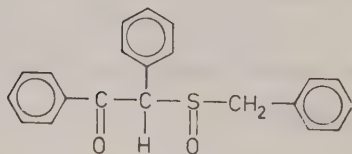
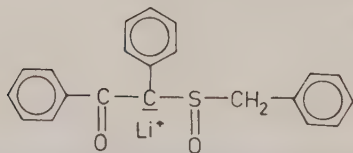
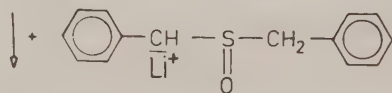
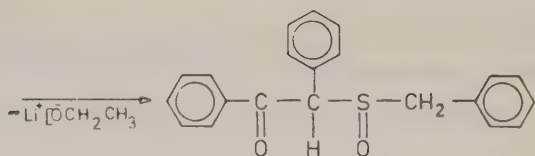
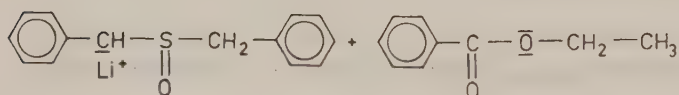
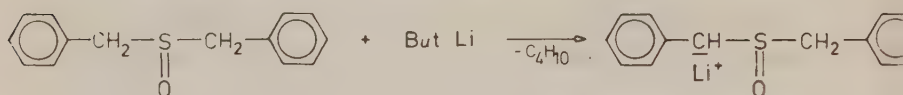
Es soll nun noch das durch einen Phenylrest substituierte β -Ketosulfoxid 80 untersucht werden. Lassen sich auch hier Mannich-Basen darstellen, so müssen sie ebenfalls stabil sein.



4.2.1.3.1. Darstellung von 2-Benzylsulfinyl-1,2-diphenyl-ethanon

Es wurde nicht wie bisher $\text{R} = \text{Methyl}$ sondern $\text{R} = \text{Benzyl}$ dargestellt, da das leicht zugängliche Dibenzylsulfoxid zur Synthese eingesetzt wurde.

Bei der Suche nach einer geeigneten Darstellung für diese bisher offenbar nicht beschriebene Verbindung schien mir nämlich der analoge Weg, der von Benzoesäureethylester oder Benzoylchlorid ausgehend zu dem unsubstituierten β -Ketosulfoxid 50 führt, als der geeignetste. Nur mußte hier die Umsetzung mit Benzylsulfinyl- und nicht mit Methylsulfinyl-carbanion nach dem folgenden Reaktionsweg erfolgen:



Benzylsulfinylcarbanion mußte dabei wiederum im Überschuß eingesetzt werden, wie das Formelschema verdeutlicht.

Nach nicht allzu langer Reaktionszeit, Eingießen in Wasser, Ansäuern und Extraktion mit Chloroform verblieb nach Abdampfen des Lösungsmittels tatsächlich das β -Ketosulfoxid 80, das noch etwas Dibenzylsulfoxid enthielt. Die Verunreinigung konnte aber durch Umkristallisation entfernt werden.

4.2.1.3.2. Diastereomerentrennung und ^1H -NMR-Untersuchung von 2-Benzylsulfinyl-1,2-diphenyl-ethanon

Schon im Rohprodukt lag nach der ^1H -NMR-Untersuchung ein Diastereomerengemisch von 80 vor. Es wurde nun versucht, ein reines Diastereomerengemisch oder sogar die einzelnen Diastereomeren durch Umkristallisieren zu erhalten.

Nach Ausprobieren zahlreicher Lösungsmittel und -gemische zeigte sich, daß beim Einsatz von wenig Ethanol ein analysenreines Gemisch in recht guten Ausbeuten erhalten wird.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt neben den Resonanzen für die aromatischen Protonen und den beiden Singulett für das Methinproton zwei sich teilweise überlagernde AB-Systeme für die diastereotropen Methylenprotonen (mit zwei recht unterschiedlichen Zentren bei 4.13 ppm bzw. 3.68 ppm), wobei die Differenz der chemischen Verschiebung der beiden Methylenprotonen innerhalb der beiden Diastereomeren verschieden ist ($\nu_A - \nu_B = 37.5 \text{ Hz}$ bzw. $\nu_A - \nu_B = 7.8 \text{ Hz}$, Berechnung gemäß¹⁰⁷⁾).

Die beiden Diastereomeren liegen dabei etwa im gleichen Mengenverhältnis vor, was auch für das Rohprodukt zutrif.

Bei der Umkristallisation aus viel Essigsäureethylester konnte ich dagegen ein reines kristallines Diastereomeres isolieren. Das ^1H -NMR-Spektrum lehrt, daß es sich dabei um die Verbindung handelt, bei der die Differenz der chemischen Verschiebung der beiden Methylenprotonen mit 37.5 Hz recht groß ist. Das zweite Diastereomere konnte nur angereichert nicht aber rein isoliert werden.

Dabei ist eine genaue Konfigurationszuordnung der beiden Diastereomeren ohne weitere aufwendige Untersuchungen nicht möglich.

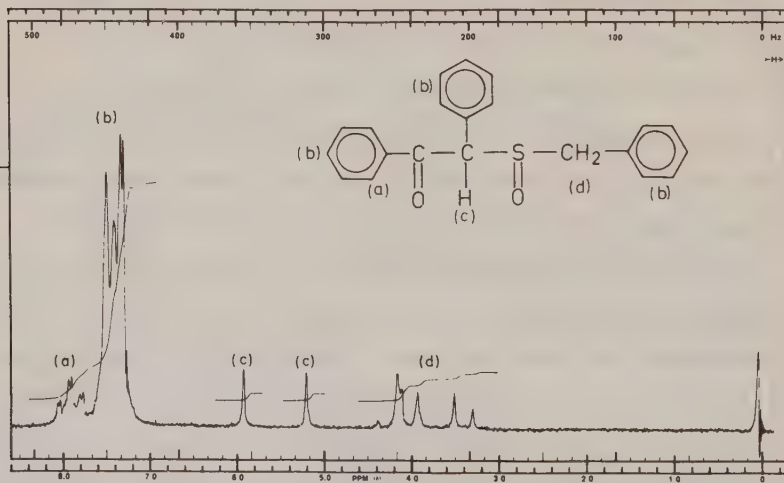


Abb. 7 : ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 80
(Diastereomerengemisch)

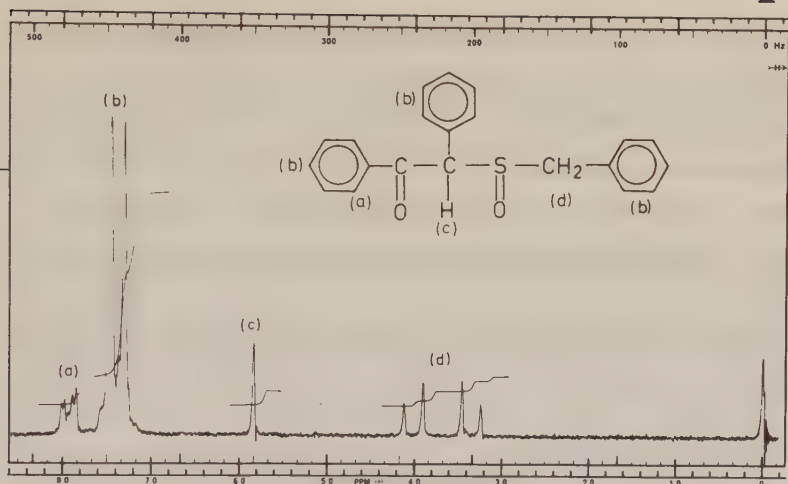
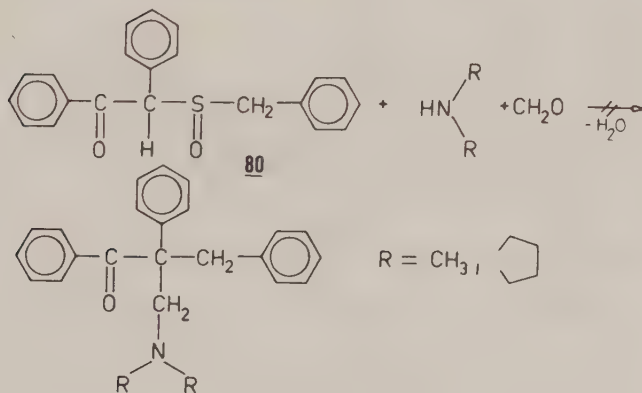


Abb. 8 : ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von **80**
(1 Diastereomeres)

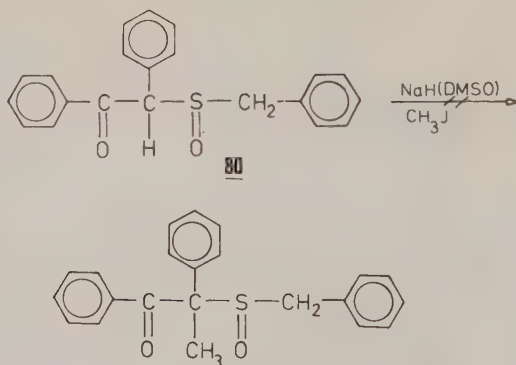
4.2.1.3.3. Umsetzungen



Es wurden unter den verschiedensten Bedingungen Mannich-Reaktionen mit 80, Paraformaldehyd und Pyrrolidin bzw. Dimethylamin durchgeführt, die aber alle erfolglos blieben; die Ausgangsverbindungen konnten vielmehr zurückgewonnen werden. Auch der Einsatz der entsprechenden α -halogenierten Amine mit dem Natriumsalz von 80 verbesserte das Ergebnis nicht.

Offenbar ist aus sterischen Gründen eine Aminomethylierung von 80 nicht möglich. Diese Überlegungen werden durch Modellbetrachtungen bestätigt.

In einem weiteren Versuch zeigte sich sogar, daß die Verbindung 80 nicht einmal einer Alkylierung mit Methyljodid zugänglich war:



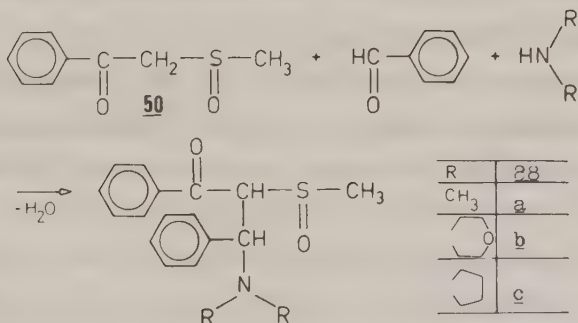
4.2.2. Benzaldehyd als Carbonylkomponente

Im weiteren wurde auch Benzaldehyd in die Untersuchungen einbezogen.

4.2.2.1. Umsetzung mit ω -(Methylsulfinyl)acetophenon

Zunächst wurde wiederum die unsubstituierte Verbindung eingesetzt. Vielleicht lassen sich nicht nur durch Ersetzen eines Protons in β -Stellung zum Aminstickstoff, wofür es schon zahlreiche Beispiele gibt, sondern auch durch Austausch eines Protons in α -Stellung gegen einen Phenylrest stabile Mannich-Basen erhalten, worauf bisher offenbar noch nicht so geachtet worden ist.

4.2.2.1.1. Darstellung der Mannich-Basen



Beim Einsatz von Benzaldehyd wurden tatsächlich die besten Ergebnisse erzielt. Zum einen verlief die exotherme Reaktion unter den verschiedensten Bedingungen sehr glatt und in guten Ausbeuten, zum anderen waren die erhaltenen Mannich-Basen fest, umkristallisierbar und von erstaunlicher Stabilität, obwohl sich ja nun wieder ein Proton in β -Stellung zum Aminstickstoff befindet. Also nicht nur der Ersatz eines Protons im β -Ketosulfoxid, sondern auch Benzaldehyd als Carbonylkomponente lieferte stabile Produkte.

Am besten gibt man die Komponenten ohne Lösungsmittel zusammen (Benzaldehyd und Amin im Überschuß), läßt kurze Zeit reagieren, nimmt in wenig Benzol auf und entfernt das entstehende Wasser mit geglühtem Natriumsulfat.

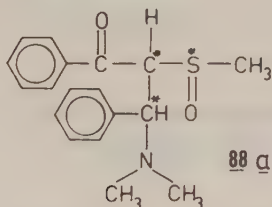
Nach Entfernen von Benzol, überschüssigem Amin und Benzaldehyd verbleibt ein fester Rückstand, der entweder durch kurzes Waschen mit Ether oder Umkristallisieren aus Ether/Benzol die analysenreinen Mannich-Basen 88 ergibt. Das Dimethylaminderivat erhält man wieder durch Einsatz der vierzigprozentigen wäßrigen Lösung des Amins.

Im Gegensatz zur Darstellung der Mannich-Basen 71, 82 ist diese Reaktion sicherlich mit allen sekundären Aminen gleich gut durchführbar. Es wurden deshalb nur drei Beispiele ausgewählt. Die universelle Anwendbarkeit zeigt sich bei der Umsetzung des schwach basischen Morpholins, das, im Gegensatz zu den vorher besprochenen Reaktionen, glatt eine Mannich-Base liefert.

4.2.2.1.2. ^1H -NMR-Untersuchung und Diastereomerentrennung

Neben richtiger Analyse und IR-spektroskopischer Untersuchung beweist vor allen Dingen das ^1H -NMR-Spektrum das Gelingen der Reaktion.

Dies soll am Beispiel des Dimethylaminderivates 88a wiedergegeben werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß nun drei chirale Zentren in der Mannich-Base vorliegen und dementsprechend vier Diastereomere möglich sind:



Diese vier Diastereomeren sind auch tatsächlich im ^1H -NMR-Spektrum nachweisbar, denn bei sehr guter Auflösung kann man acht Signale für die beiden verschiedenen Methylgruppen beobachten, wie die folgende Abbildung zeigt (in CDCl_3 , andere Lösungsmittel, wie z.B. Benzol- d_6 erbrachten keinen Vorteil):

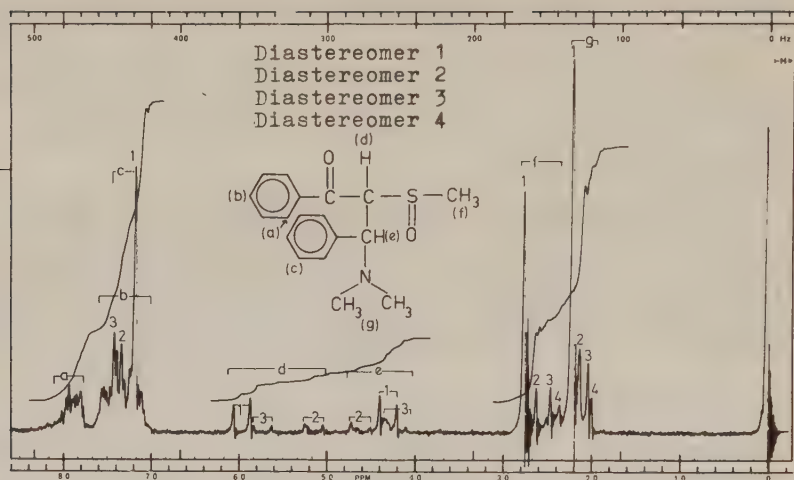


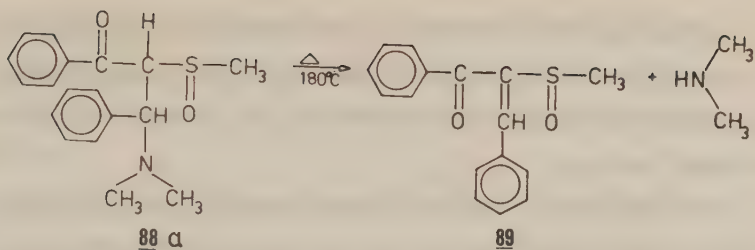
Abb. 9 : ^1H -NMR-Spektrum von 88a
(Diastereomergemisch)

Die getroffene Zuordnung der Resonanzen erfolgt zunächst gemäß der Intensität der Signale, wobei die Diastereomeren etwa im Verhältnis 5:2:2:1 entstehen (gleiches Verhältnis im Rohprodukt wie nach Waschen mit Ether). Die Signale des in größter Menge auftretenden Diastereomeren (Nr. 1 im Spektrum) können dabei leicht erkannt werden, genauso wie die beiden intensitätsschwachen Resonanzen der Methylgruppen des in geringster Ausbeute auftretenden Diastereomeren (Nr. 4 im Spektrum), dessen Signale für die beiden gekoppelten Methinprotonen von anderen überdeckt (eventuell bei 4.33 ppm) oder im Grundrauschen nicht mehr erkennbar zu sein scheinen.

nung der Resonanzen für die Diastereomeren 2 und 3 in Abbildung 9. Zum Aufspaltungsmuster der Methinprotonen (Protonen d und e) ist zu sagen, daß bei den Diastereomeren 1 und 3 das Verhältnis der Differenzen der chemischen Verschiebung $\Delta\nu$ und der Kopplungskonstanten J gerade so groß ist ($\frac{\Delta\nu}{J} \sim 9$), daß noch die Regeln für Spektren erster Ordnung angewendet werden können (Grenzfälle), während beim Diastereomeren 2 mit $\frac{\Delta\nu}{J} \sim 3$ dies nicht mehr gilt und man eindeutig von einem AB-System sprechen muß (108, 109).

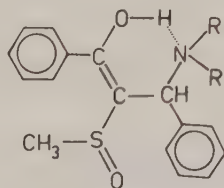
4.2.2.1.3. Zersetzung der Mannich-Basen

Bei den mit Benzaldehyd erhaltenen stabilen Mannich-Basen stellte sich erneut die Frage, ob eine Sulfensäure- oder eine Amineliminierung beim Erhitzen möglich ist. Bei den Untersuchungen zeigte sich wiederum die hohe Stabilität dieser Verbindungen, denn nach einigen vergeblichen Versuchen konnte erst durch Erhitzen auf 180° C und unter Anlegung eines Feinvakuums eine Reaktion herbeigeführt werden. Nach Abkühlen und Umkristallisieren bildeten sich aus der schmierigen Masse Kristalle, deren Struktur, wie im folgenden bewiesen wird, eindeutig als das Olefin 89 identifiziert wurde:



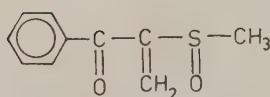
Auch hierbei ist also die Amineliminierung leichter möglich als die Sulfensäureeliminierung, die selbst unter veränderten Bedingungen nicht erzwungen werden kann.

Es erhebt sich die Frage, warum bei den Mannich-Basen, ausgehend von Benzaldehyd, die Amineliminierung gegenüber denen aus Paraformaldehyd weitaus drastischere Bedingungen erfordert. Betrachtet man den möglichen Übergangszustand für diese Amineliminierung, so könnte zum einen der Phenylrest die Ausbildung des Sechsrings aus sterischen Gründen behindern, zum anderen setzt der Aromat die Basizität desamins etwas herab, was möglicherweise auch die Ausbildung der Wasserstoffbrücke erschwert:

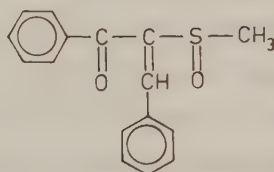


Der Vorteil der Umsetzung mit Benzaldehyd liegt also nicht in der größeren Reaktivität (diese ist beim Paraformaldehyd ebenfalls sehr ausgeprägt) sondern in der Stabilität der erhaltenen Produkte.

Weiterhin gelingt bei der Amineliminierung die Isolierung des Olefins 89, während das bei der Zersetzung der Mannich-Basen 71 angenommene Zwischenprodukt 77 sofort polymerisiert.



77



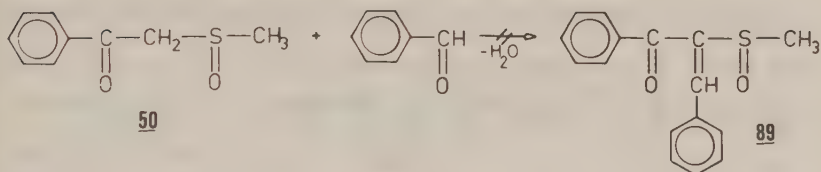
89

Der zusätzliche Aromat ist also in der Lage, die diskutierte Polymerisation (siehe Seite 66) von 89 zu verhindern. Durch die Konjugation der Doppelbindung mit dem Aromat wird eine Stabilisierung des Olefins erreicht. Verbindung 89 stellt sowohl aus elektronischen wie auch aus sterischen Gründen nicht mehr ein so gutes Monomer für eine Polymerisation dar.

Beim Einsatz des Morpholin- und Pyrrolidinderivates bildete sich ebenfalls 89, doch mußte dabei noch höher und länger erhitzt werden.

Auch bei der Quarternierung der Mannich-Basen spaltete sich Amin ab, jedoch war diese Umsetzung zur Darstellung des Olefins 89 nicht so geeignet wie das oben beschriebene Verfahren.

Die Verbindung 89 ist meines Erachtens bisher nicht in der Literatur beschrieben worden. Die Darstellung durch Kondensation von 50 mit Benzaldehyd im basischen Milieu gelang nicht, die Ausgangsverbindungen wurden zurückgewonnen.



Da diese Aldol-Kondensation scheiterte, stellt die gefundene Synthese durch Amineliminierung einen sinnvollen Weg zur Darstellung des Olefins 89 dar.

Dessen Strukturbeweis wird mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - und Massenspektroskopie geführt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist neben den Resonanzen der aromatischen Protonen ein Singulett bei 2.79 ppm für die Methylgruppe auf. Zieht man die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Ausgangsverbindung 88a (siehe Seite 86) und von 50 (siehe Seite 38) zum Vergleich heran und betrachtet

den Bereich der aromatischen Protonen, so erscheint im ^1H -NMR-Spektrum von 89 bei 7.56 ppm eine neue Resonanz, die dem olefinischen Proton der Ethylenverbindung zuzuordnen ist.

Da keine Verdoppelung der Resonanzen für Olefin- und Methylprotonen auftritt, liegt offenbar nur eines der beiden möglichen Konfigurationsdiastereomeren E und Z vor, wobei nach dem ^1H -NMR-Spektrum nicht entschieden werden kann, um welches es sich handelt.

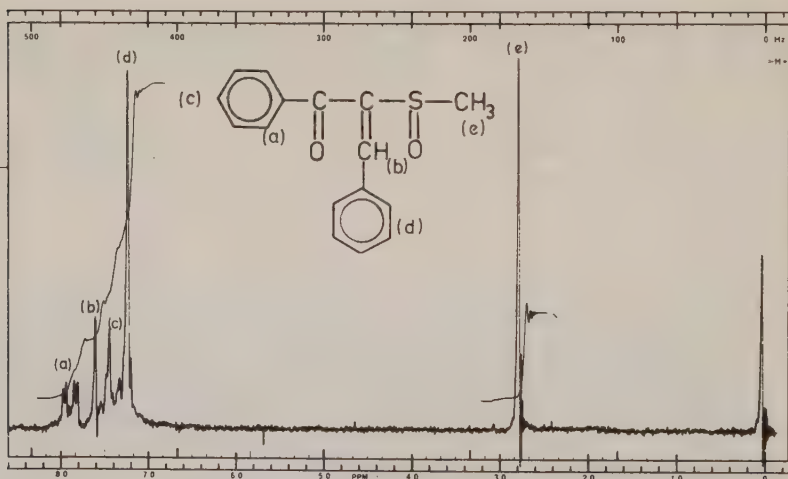
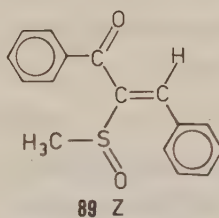
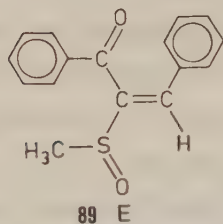


Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 89

Doch sollte eine Aussage mit Hilfe der ^{13}C -Kernresonanzspektroskopie möglich sein, da die vicinale $J_{^{13}\text{C},^1\text{H}}$ -Kopplungskonstante (Carbonylkohlenstoffatom mit olefinischem Proton) bei der E-Konfiguration ("trans"-Kopplung) Beträge

größer als 7 Hz aufweisen sollte, während sie in der Z-Form ("cis"-Kopplung) einen kleineren Wert annehmen müßte ¹¹⁰).



Außerdem diene das ¹³C-NMR-Spektrum zum weiteren Strukturbeweis, da die ¹H-NMR-Untersuchung wegen der geringen Zahl unterschiedlicher Resonanzen in diesem Fall nicht sehr aussagekräftig war.

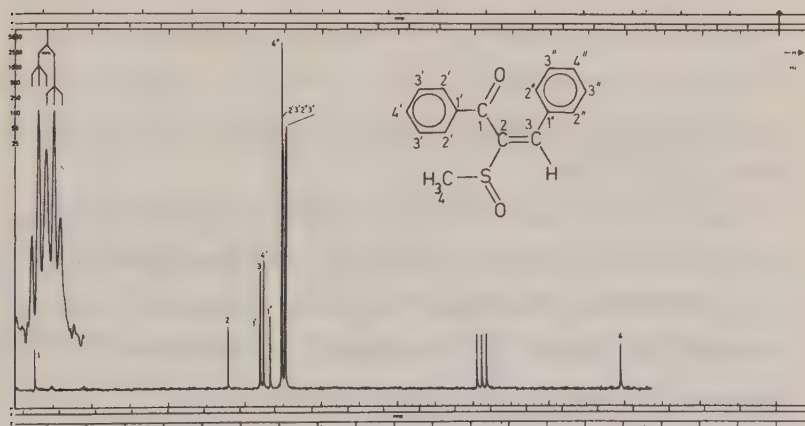


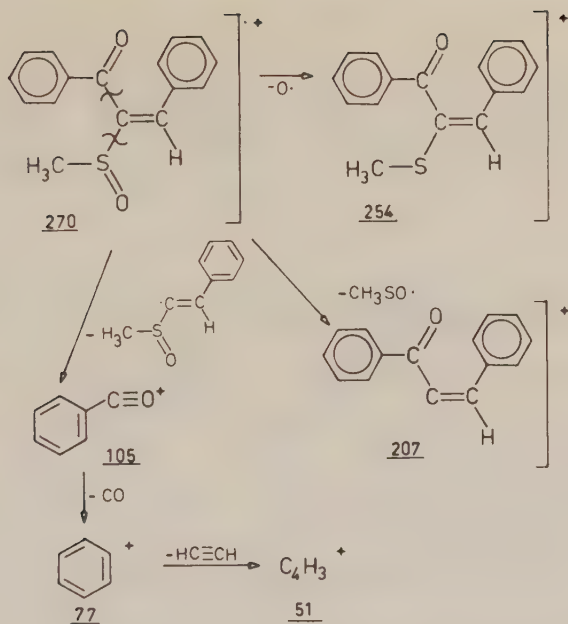
Abb. 12 : ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃) von **89** (entkoppelt)

Abbildung 12 zeigt das entkoppelte Spektrum von 89, wobei von den zwölf möglichen Signalen nur elf zur Beobachtung kommen, da die Resonanz für das Kohlenstoffatom 4'' mit der bei tiefstem Feld erscheinenden Resonanz für zwei Kohlenstoffatome 2', 3', 2'' oder 3'' zusammenfällt. Die Zuordnung kann dabei vornehmlich mit Hilfe des gekoppelten Spektrums getroffen werden, wobei die Resonanzen 2', 3', 2'', 3'' für jeweils zwei Kohlenstoffatome der beiden Aromaten nicht ohne weitere Untersuchungen mit letzter Sicherheit zugeteilt werden können, was aber für die Problemstellung unerheblich ist.

Interessant ist dabei, daß im Gegensatz zu anderen α , β -ungesättigten Ketonen¹¹¹⁾ das α -C-Atom 2 der Verbindung entschirmter ist als das β -C-Atom 3, was auf den Substituenteneinfluß der Sulfoxidgruppierung zurückzuführen ist.

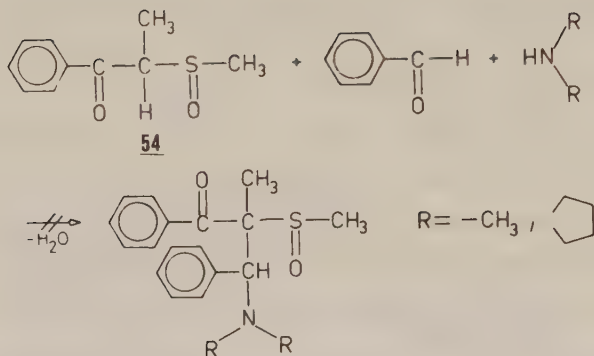
Die entscheidende $^3\text{J}_{^{13}\text{C}, ^1\text{H}}$ -Kopplungskonstante (siehe Abbildung 12) beträgt 10 Hz, so daß mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit die Verbindung 89 in der E-Konfiguration vorliegt.

Daß sich sekundäres Amin abgespalten und die Verbindung entstanden ist, wird auch durch das Massenspektrum bestätigt. Neben dem Molekülpeak treten die folgenden Zerfallsprodukte auf, woran sich ein sowohl für Sulfoxide^{15, 112)} als auch für aromatische Carbonylverbindungen¹¹³⁾ charakteristisches Verhalten erkennen läßt:



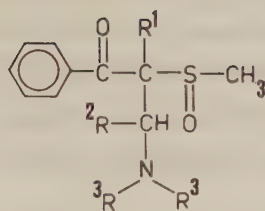
4.2.2.2. Umsetzung mit α -(Methylsulfinyl)propiophenon

Die methylierte Verbindung 54 erwies sich jedoch als zu reaktionsträge, um mit Benzaldehyd und Amin eine Mannich-Base zu bilden. Auch unter drastischen Reaktionsbedingungen konnte die Aminomethylierung nicht erreicht werden.



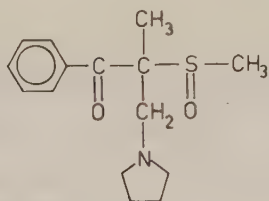
4.2.3. Überblick, Ergebnisse pharmakologischer Tests

Die folgende Tabelle gibt noch einmal einen Überblick über die Eigenschaften der analysenrein dargestellten Mannich-Basen:

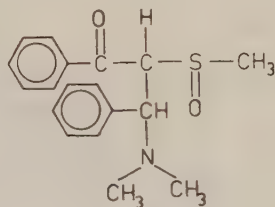


R ¹	R ²	R ³	Ausbeute in % der Theorie	stabil bei	Zersetzung bei
H	H		78	4° C unter Stickstoff	Raumtemperatur un- ter Amineliminie- rung und Polymeri- sierung
CH ₃	H	CH ₃	62	Raumtem- peratur	50° C unter Sulfensäureelimi- nierung und Ver- harzung
CH ₃	H	C ₂ H ₅	82		
CH ₃	H		91		
CH ₃	H		94		
H		CH ₃	91	selbst höheren Tempera- turen	180° C unter Amineliminierung und Bildung von
H			82		
H			74		

Bei den pharmakologischen Untersuchungen erwies sich die Verbindung 82c unwirksam gegen Bakterien und Protozoen, sie zeigte aber eine angedeutete Wirkung bei der Meerschweinchen-Hautmykose. Weitere Tests, vor allen Dingen auch an der Verbindung 88a, sind noch nicht abgeschlossen.



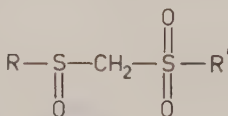
82c



88a

5. Untersuchungen von α -Sulfonylsulfoxiden

Welches Reaktionsverhalten zeigen nun Sulfoxide, die in α -Stellung eine Sulfonylfunktion aufweisen? Man könnte sie als α -Sulfonylsulfoxide 90 bezeichnen:

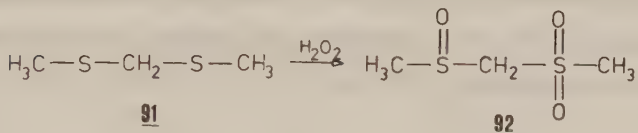


90

Im Gegensatz zu den β -Ketosulfoxiden sind sie offenbar noch nicht intensiv untersucht worden.

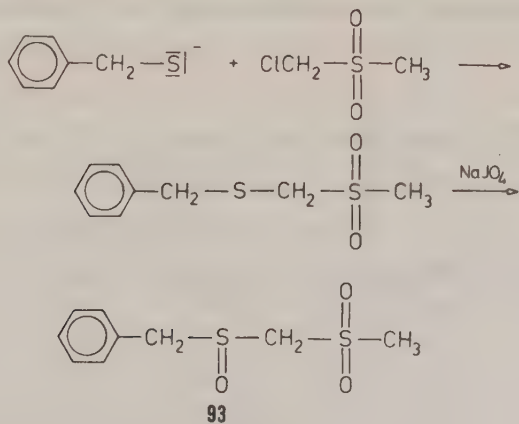
5.1. Darstellung von α -Sulfonylsulfoxiden

Sitorus gelangte durch Oxidation von Bis-(methylthio)-methan 91 mittels Wasserstoffperoxid zufällig zu Methylsulfinyl-methylsulfonyl-methan 92 ¹¹⁴⁾:

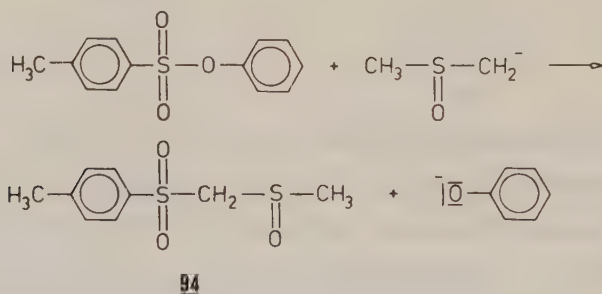


Diese Verbindung glaubten Hünig und Boes bereits früher synthetisiert zu haben ¹¹⁵⁾, doch stimmten die angegebenen Eigenschaften nicht mit den von Sitorus gefundenen überein.

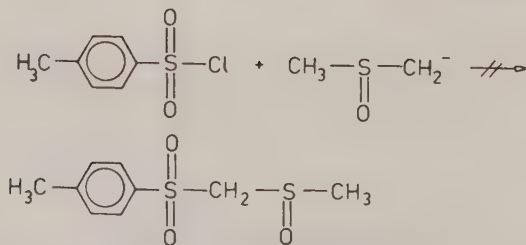
Hardstaff und Langler benutzten folgenden Weg zur Darstellung von 93 ¹¹⁶⁾:



Ich versuchte aber, solche α -Sulfonylsulfoxide durch Umsetzung einfach zugänglicher Ausgangsverbindungen wiederum ohne Oxidationsschritt zu synthetisieren. Die Sulfoxidfunktion sollte zunächst wieder durch (DMSO)⁻ eingeführt werden. Die Umsetzung mit p-Toluolsulfonsäureestern wirkt allerdings nur alkylierend (siehe Seite 4). Nur der p-Toluolsulfonsäurephenylester liefert in allerdings geringen Ausbeuten ein α -Sulfonylsulfoxid 94¹³⁾:



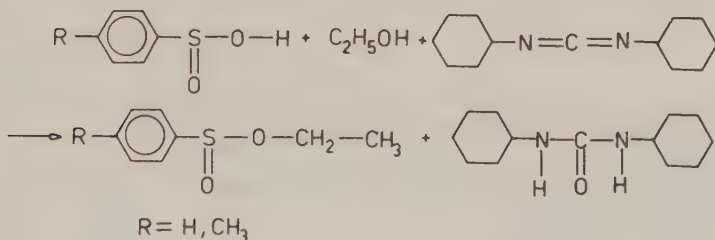
Weiter untersuchte ich die Umsetzung mit p-Toluolsulfonylchlorid:



Es entstand aber nur ein teeriges Produkt, das nicht näher analysiert wurde.

Die weitere Überlegung ging dahin, die Sulfoxidfunktion durch Sulfinsäureester in das Molekül einzubringen.

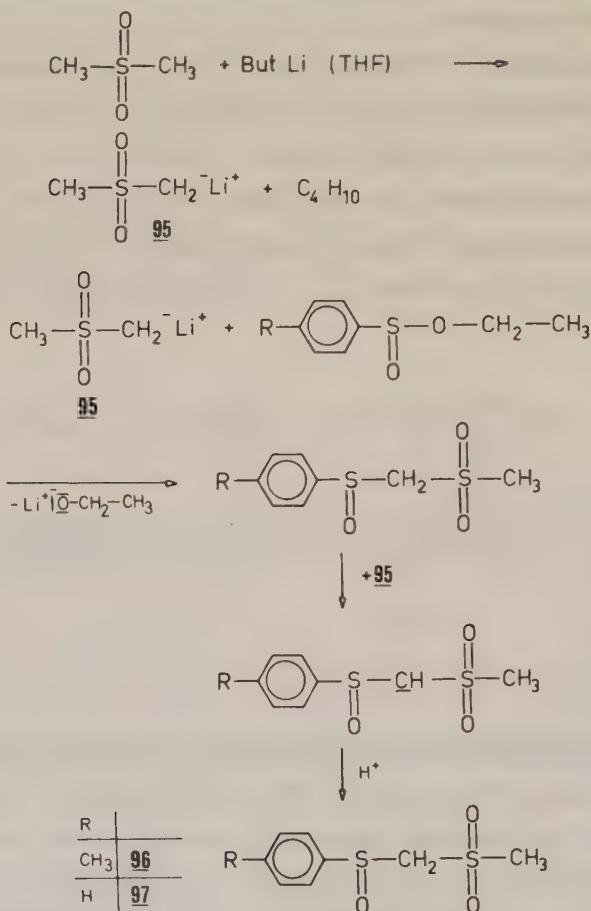
Aromatische Sulfinsäureester waren durch das Verfahren von Miyaji, Minato und Kobayashi, die p-Toluolsulfinsäure mit wasserfreiem Alkohol in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) umsetzen ¹¹⁷⁾, recht gut zugänglich:



Auch der bisher nicht auf dem Weg dargestellte Benzolsulfinsäureethylester konnte so von mir synthetisiert werden.

Die Sulfinsäuren lassen sich durch Ansäuern und schnelles Extrahieren mit Chloroform aus einer wäßrigen Lösung der käuflichen Natriumsalze gewinnen. Die Umsetzung der Sulfinsäureester mit Methylsulfonyl-carbanion 95 sollte in einem Schritt α -Sulfonylsulfoxide liefern, was bisher offenbar

noch nicht versucht worden ist ^{+) :}



+) Erst nach Fertigstellung der Arbeit wurde durch einen Übersichtsartikel ¹¹⁸⁾ noch eine Literaturstelle bekannt, in der eine ähnliche Umsetzung beschrieben wird. Coates und Pigott ¹¹⁹⁾ setzten bei ihren Reaktionen von Sulfin-säureestern mit Ketonen in Gegenwart von Basen (so der Titel ihrer Arbeit) auch einmal ein Sulfon als CH-acide Verbindung ein, ohne jedoch ein allgemeines Konzept daraus zu entwickeln. Auch benutzten sie Natriumhydrid als Base und als Sulfon wurde nicht Dimethyl- sondern Methyl-p-tolylsulfon eingesetzt.

Nach diesem Reaktionsweg ließen sich p-Tolylsulfinyl-methylsulfonyl-methan 96 und Phenylsulfinyl-methylsulfonyl-methan 97 in guten Ausbeuten kristallin isolieren, zwei Verbindungen, die bisher offensichtlich noch nicht beschrieben worden sind.

Aus dem Reaktionsschema ist ersichtlich, daß die doppelte Menge an Methylsulfonyl-carbanion eingesetzt werden muß, und das erwünschte Endprodukt erst durch Ansäuern erhalten wird.

Das IR-Spektrum zum Beispiel von 96 wird durch eine S=O-Bande bei 1045 cm^{-1} und zwei SO_2 -Banden bei 1145 cm^{-1} und 1300 cm^{-1} charakterisiert.

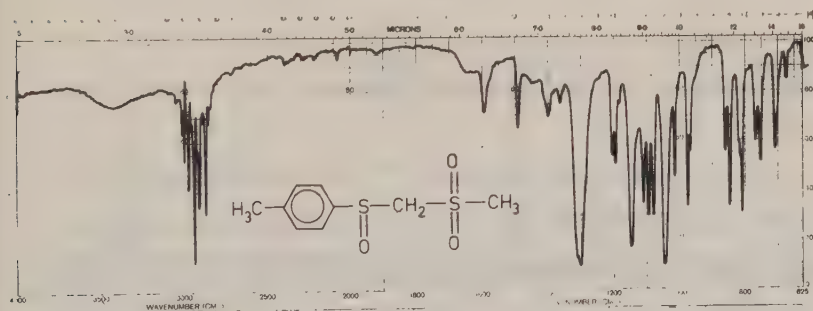
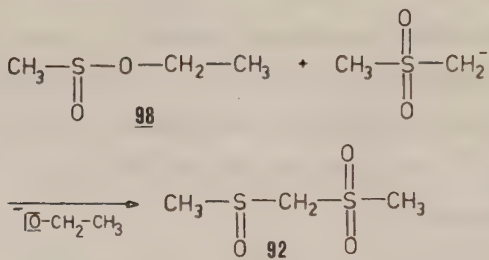


Abb. 13 : IR-Spektrum (KBr) von 96

Ich versuchte nun, die von Sitorus ¹¹⁴⁾ erhaltene Verbindung 92 auf dem gleichen Weg zu synthetisieren. Methansulfonsäureethylester 98 ist nicht so leicht darstellbar, man gewinnt ihn am besten aus Dimethyldisulfid, Ethanol und Chlor nach der Vorschrift von Douglass ¹²⁰⁾.

Die Umsetzung mit Methylsulfonyl-carbanion ergab das α -Sulfonylsulfoxid 92, wie der Vergleich der spektroskopischen Daten mit den von Sitorus ¹¹⁴⁾ angegebenen beweist, doch ist die Ausbeute gering, und die Trennung von überschüssigem Dimethylsulfon bereitet Schwierigkeiten.



Auch Änderung der Bedingungen erbrachte kein besseres Ergebnis.

So ist der Weg von Sitorus ¹¹⁴⁾ zu den aliphatischen α -Sulfonylsulfoxiden dem von mir gewählten Weg vorzuziehen, zumal das Ausgangsmercaptan 91 hierfür leicht zugänglich ist.

Jedoch bei den aromatischen Verbindungen 96 und 97 dürften die Verhältnisse genau umgekehrt und der Weg über die Sulfinssäureester der sinnvollste sein.

5.2. ¹H-NMR-Untersuchung unter Berücksichtigung von Fernkopplungen

Die ¹H-NMR-Spektren von 96 und 97 zeigen die erwarteten Resonanzen, wobei die Methylenprotonen wieder als AB-Systeme

erscheinen.

Nimmt man jedoch die Spektren mit sehr langsamer Registrierzeit und sehr guter Auflösung auf, so erkennt man recht deutlich weitere Aufspaltungen, die nur durch "Long-Range-Kopplungen" über den Sulfonylschwefel hinweg erklärt werden können.

Dies sei am Beispiel von 96 wiedergegeben:

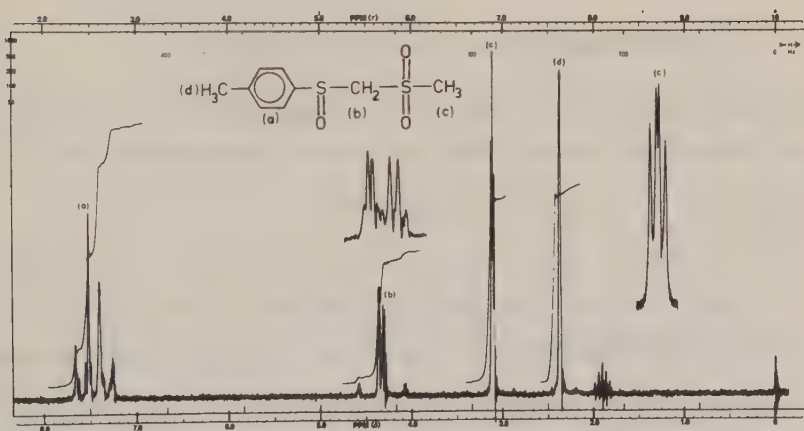


Abb. 14 : ^1H -NMR-Spektrum (CD_3CN) von 96

Diese Fernkopplungen lassen die Methylsulfonyl- und die Methylenprotonen weiter aufspalten. Im AB-Teil, dessen mittlere Resonanzen auch gedehnt abgebildet sind, erkennt man, daß die beiden Methylenprotonen mit unterschiedlicher Kopplungskonstante mit den Methylsulfonylprotonen c koppeln. Die Protonen c bilden folglich ein Dublett von Dubletts, welche sich zu drei Signalen überlagern (4 Signale im gedehnten Spektrum).

Die Kopplungen liegen in der Größenordnung von einem Herz. Solche Kopplungen konnten bei meinen Arbeiten nur über Sulfonylschwefel hinweg aufgelöst werden, nicht aber über Sulf-oxidschwefel.

In der Literatur wird nur wenig von "Long-Range-Kopplungen" bei Sulfonen berichtet. Junga beobachtete sie bei einigen Methylendisulfonen ¹²¹⁾.

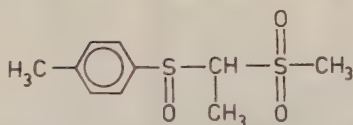
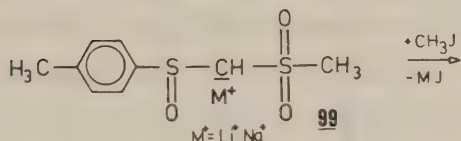
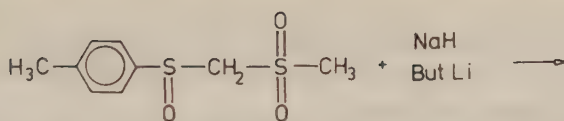
5.3. Umsetzungen mit α -Sulfonylsulfoxiden

Wegen der durch die Sulfon- und Sulfoxidfunktion bedingten CH-Acidität bieten sich zahlreiche Reaktionsmöglichkeiten mit α -Sulfonylsulfoxiden an.

5.3.1. Alkylierungen

Es wurde Verbindung 96 hinsichtlich ihres Verhaltens bei Alkylierungen untersucht.

Da diese Reaktionen mit Methyljodid meist sehr glatt verlaufen, wurde hiermit gearbeitet. Bei der Alkylierung nach der Phasentransfermethode (siehe Seite 46) trat keine Reaktion ein, da wahrscheinlich die CH-Acidität des α -Sulfonylsulfoxides nicht ausreichend ist. Mit Natriumhydrid bzw. n-Butyllithium in THF ließen sich die Alkalisalze 99 darstellen, die dann mit einem Überschuß an Methyljodid unter Erhitzen zu 100 umgesetzt werden konnten:



100

Dabei wurde beim Arbeiten mit n-Butyllithium in THF das saubere Rohprodukt erhalten. Dies erwies sich nach ^1H -NMR-Untersuchung als Diastereomerengemisch von 100 (Verdoppelung der Resonanzen) und enthielt noch eine geringe Menge an Ausgangsverbindung.

Die beiden Diastereomeren entstanden etwa im Verhältnis 3:2. Es gelang, durch zweimaliges Umkristallisieren aus Essigsäure-ethylester das vermehrt entstehende Diastereomere rein zu gewinnen, wie das abgebildete ^1H -NMR-Spektrum beweist:



Abb. 15 : ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von 100

Interessant ist, daß unter den angewandten Aufnahmebedingungen wiederum die "Long-Range-Kopplung" des Methinprotons über den Sulfonylschwefel hinweg mit den Sulfonylprotonen beobachtet werden kann, so daß das Quadruplett b weiter aufspaltet und die Sulfonylmethylprotonen als Dublett erscheinen.

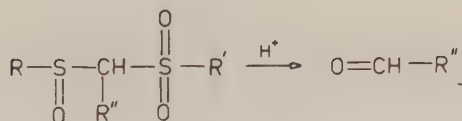
5.3.2. Ausblick

Weitere Umsetzungen mit σ -Sulfonylsulfoxiden wurden nicht durchgeführt. Doch bieten sich hier in der Zukunft noch Untersuchungen an.

Zusätzliche Alkylierungen könnten dabei genauso Gegenstand weiterer Arbeiten sein wie Aminomethylierungen.

Auch Additionen der Alkalisalze 99 an Carbonylverbindungen dürften zu interessanten Folgeprodukten führen.

Die erhaltenen Verbindungen könnten eventuell selbst zur Synthese von Carbonylverbindungen herangezogen werden, wenn sie sich im sauren Milieu leicht umsetzen ließen:

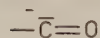


Dieses Konzept würde ein Beispiel für die Umpolung der Reaktivität von Carbonylverbindungen durch schwefelhaltige Substanzen darstellen, wie Seebach ¹²²⁾ seinen zusammenfassenden Artikel über solche Reaktionsmöglichkeiten überschreibt:

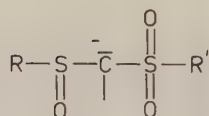
Normale Reaktivität



Umpolung



erreicht durch



Hierbei werden neben den Mercaptalen besonders α -Mercaptosulfoxide auch zur Synthese von Naturstoffen und Arzneimitteln herangezogen. α -Sulfonylsulfoxide sind bisher offenbar nicht in dieses Konzept einbezogen worden.

Zusammenfassung

Die Umsetzung von Methylsulfinyl-carbanion 2 mit reaktiven organischen Halogeniden wird untersucht.

α -halogenierte Amine reagieren mit 2 nicht zu aminomethylierten Produkten, sondern auf Grund der großen Basizität von 2 tritt offenbar Deprotonierung der α -halogenierten Verbindung ein. Als Folgeprodukt läßt sich Aminoal isolieren, dessen Entstehen diskutiert wird.

Bei der Umsetzung der α -halogenierten Ether mit 2 scheinen auch Deprotonierungsreaktionen abzulaufen, doch zusätzlich entstehen nucleophile Substitutionsprodukte. Die Ausbeute an diesen Verbindungen läßt sich erhöhen, wenn α -halogenierte Ether mit einem längeren aliphatischen Rest Verwendung finden. So gelingt es β -Alkoxy-sulfoxide in befriedigenden Ausbeuten zu isolieren.

Bei den acideren α -halogenierten Thioethern steht die Deprotonierung durch 2 eindeutig im Vordergrund. Als Folgeprodukt eines entstehenden Carbenoids oder Thiocarbens lassen sich deren Dimere isolieren, welche den Ablauf der Reaktion unter Deprotonierung eindeutig beweisen.

Alternative Synthesen von β -Amino- und β -Alkoxy-sulfoxiden werden aufgezeigt und die Reaktion von 2 mit Paraformaldehyd und anschließender Veretherung zu 49 erfolgreich durchgeführt.

Die Umsetzung von 2 mit Benzoylchlorid liefert das erwartete β -Ketosulfoxid 50.

Diese Verbindung 50 läßt sich mit Hilfe von quartären Ammoniumsalzen (Phasentransfer-Katalyse) alkylieren. Das Entstehen C- oder O-alkylierter Verbindungen hängt dabei vom eingesetzten Alkylierungsmittel ab.

Die Aminomethylierung von 50 gelingt mit α -halogenierten Aminen und nach der Mannich-Reaktion. Die aus Paraformaldehyd hergestellten Mannich-Basen zerfallen jedoch sehr leicht unter Amineliminierung.

Die Darstellung stabilerer Mannich-Basen gelingt zum einen, wenn von dem methylierten β -Ketosulfoxid 54 ausgegangen wird. Sie zersetzen sich erst beim Erhitzen unter Sulfensäureeliminierung.

Zum anderen entstehen aus 50 bei der Mannich-Reaktion stabile Verbindungen, wenn Benzaldehyd als Carbonylkomponente verwendet wird. Diese Basen sind außerordentlich beständig, denn die Amineliminierung gelingt erst unter extremen Bedingungen. Das dabei entstehende Olefin 89 kann isoliert werden.

Bei den mit 50 durchgeführten Alkylierungen und Aminomethylierungen entstehen meist Diastereomerengemische, wie die ^1H -NMR-Spektren beweisen. Die Diastereomeren lassen sich teilweise durch Umkristallisation anreichern oder trennen.

Als letzte Klasse von Sulfoxiden werden solche mit einer Sulfongruppe in α -Stellung untersucht. Die Synthese solcher α -Sulfonylsulfoxide 96 und 97 aus Methylsulfonyl-carbanion und aromatischen Sulfin säureestern wird beschrieben. Eine Reaktionsmöglichkeit dieser Substanzklasse wird am Beispiel der Alkylierung von 96 mit Methyljodid aufgezeigt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen:

Für die Reaktionen unter Feuchtigkeitsausschluß wurden die Apparaturen durch mehrmaliges Evakuieren, Abflammen und Belüften mit trockenem Stickstoff von restlicher Feuchte befreit.

Besondere Vorsicht war beim Arbeiten mit Methylsulfinylcarbanion gegeben, da es neben Wasser auch mit Sauerstoff und Kohlendioxid reagiert ¹²³⁾. Hierzu wurde der Stickstoff mittels einer Normag-Trocknungsapparatur (Nr. 5100) besonders gereinigt. Die Entfernung des Sauerstoffs geschah dabei durch einen BTS-Katalysator ⁺⁾ bei 150° C; anschließend wurde Feuchtigkeit durch festes Kaliumhydroxid, Kieselgel und Phosphorpentoxid zurückgehalten.

Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den Vorschriften des Organikums, 9. Auflage, Berlin 1970 gereinigt und getrocknet.

¹H-NMR-Spektren:

Spektrometer T 60 bzw. A-60 A (Varian), δ -Skala, TMS-intern, verwendete Symbole für die Multiplizität der Aufspaltungen:

s = Singulett

bs = verbreitertes Singulett

d = Dublett

t = Triplett

q = Quadruplett

m = Multiplett

+) BTS-Katalysator der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen

Bei symmetrischen Aufspaltungssystemen ist stets die Signalmitte angegeben.

^{13}C -NMR-Spektren:

Spektrometer XL-100 (Varian)

IR-Spektren:

IR-Spektrometer 257 (Perkin-Elmer); Angabe der charakteristischen Bandenlagen in Wellenzahlen (cm^{-1}).

Elementaranalyse:

N: CHN-Analyser Hewlett-Packard, Modell 185

S: Verbrennung nach Schöniger (0.01 M $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$,
Thorin als Indikator)

CH: CH-Analysator nach F. Salzer (Firma Labormatic-Wösthoff)

Massenspektren:

System MAT 111 (Varian), 80 eV

Schmelzpunkte:

Gerät nach Linström (unkorrigiert).

Herstellung von Methylsulfinyl-carbanion 2

a) Mit n-Butyllithium (15proz. Lösung in Hexan, Fa. Merck)

In einem Rundkolben mit Tropftrichter und Rührer läßt man unter Stickstoff und Eiskühlung zu 3.9 g wasserfreiem DMSO (0.05 mol, destilliert über Calciumhydrid) in 50 ml THF 0.05 mol n-Butyllithium (15prozentige Lösung in Hexan) über einen Zeitraum von 30 Minuten tropfen. Dann wird noch weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

b) mit Natriumhydrid (enthält 20 Prozent Paraffinöl, Fa. Merck) Herstellung gemäß 6). (Befreiung vom Paraffinöl durch Waschen mit n-Pentan).

c) mit Kalium-tert.butylat:

Herstellung gemäß 10).

Umsetzung von Methylsulfinyl-carbanion mit α -halogenierten Aminen

Beispiel: N-Chlormethyl-morpholin:

Zu 0.05 mol Methylsulfinyl-carbanion gibt man bei -70°C 6,8 g N-Chlormethyl-morpholin (0.05 mol). Man rührt noch 5 weitere Stunden bei dieser Temperatur und dann 10 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend saugt man vom Niederschlag

ab, entfernt Tetrahydrofuran und Hexan am Rotavapor und destilliert im Wasserstrahlvakuum.

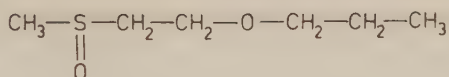
Neben einer geringen Menge an DMSO lassen sich 3.5 g Bismorpholinomethan vom Sdp. 120°C / 20 Torr (Lit. ¹²⁴): Sdp. $139 - 140^{\circ}\text{C}$ / 29 Torr) isolieren. $^1\text{H-NMR}$ und IR-spektroskopisch identisch mit einem aus Paraformaldehyd und Morpholin hergestelltem Vergleichspräparat.

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 3.86 - 3.50 (m, 4 CH_2), 2.91 (s, $\text{N-CH}_2\text{-N}$),
2.53 - 2.36 (m, 4 CH_2)

Der abfiltrierte und getrocknete Niederschlag der Reaktion beträgt 5.6 g und enthält 1.7 g LiCl (Bestimmung nach Volhard, 80 % d.Th.)

Beim Erhitzen im Feinvakuum kann daraus 3.0 g DMSO abdestilliert werden (77 % der eingesetzten Menge).

(2-Methylsulfinyl)ethyl-n-propyl-ether 28



Zu 0.15 mol Methylsulfinylcarbanion läßt man bei -70°C 16.3 g Chlormethyl-n-propyl-ether (0.15 mol) in 100 ml THF über einen Zeitraum von 60 Minuten tropfen. Es wird anschließend noch 5 Stunden bei -70°C und dann 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Man gießt in wenig Eiswasser und extrahiert fünfmal mit Chloroform. Es wird über geglühtem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und der Rückstand destilliert.

Farblose Flüssigkeit: Sdp. 85°C / 0.8 Torr

Ausbeute: 3.9 g (17 % d.Th.)

IR (Film): 2970 (CH), 2940 (CH), 2880 (CH), 1115 (C-O),
1040 (S=O)

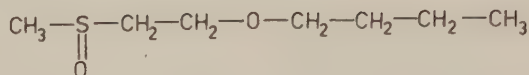
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.80 (t, SO-C-CH₂-O), 3.40 (t, O-CH₂),
2.91 (m, ABM₂, SO-CH₂), 2.63 (s, CH₃-SO),
1.60 (m, -CH₂-), 0.95 (t, CH₃)

Analyse: C₆H₁₄O₂S (150.24)

Ber.: C 47.97 H 9.39 S 21.34

Gef.: C 47.23 H 9.72 S 21.22

(2-Methylsulfinyl)ethyl-n-butyl-ether 29



Analog Verbindung 28 durch Umsetzung von 18.4 g Chlor-methyl-n-butyl-ether (0.15 mol).

Farblose Flüssigkeit: Sdp. 115° C / 1 Torr

Ausbeute: 11.1 g (45 % d.Th.)

IR (Film): 2980 (CH), 2930 (CH), 2870 (CH), 1110 (C-O),
1045 (S=O)

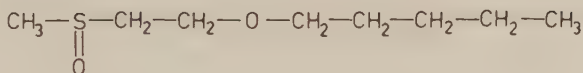
¹H-NMR (CDCl₃): 3.80 (t, SO-C-CH₂-O-), 3.43 (t, -O-CH₂-),
2.92 (m, ABM₂, SO-CH₂), 2.60 (s, CH₃-SO),
1.76 - 1.16 (m, -CH₂CH₂-), 0.90 (t, -CH₃)

Analyse: C₇H₁₆O₂S (164.27)

Ber.: C 51.18 H 9.82 S 19.52

Gef.: C 51.06 H 10.11 S 19.42

(2-Methylsulfinyl)ethyl-n-pentyl-ether 30



Analog Verbindung 28 durch Umsetzung von 20.4 g Chlor-methyl-n-pentyl-ether (0.15 mol).

Farblose Flüssigkeit: Sdp. 108° C / 0.2 Torr

Ausbeute: 11.2 g (42 % d.Th.)

IR (Film): 2950 (CH), 2930 (CH), 2860 (CH), 1100 (C-O),
1040 (S=O)

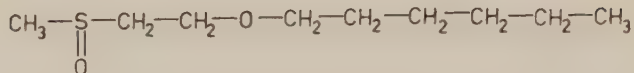
¹H-NMR (CDCl₃): 3.81 (t, SO-C-CH₂-O-), 3.46 (t, -O-CH₂),
2.91 (m, ABM₂, SO-CH₂), 2.63 (s, SO-CH₃),
1.93 - 1.10 (m, 3 CH₂), 0.90 (t, CH₃)

Analyse: C₈H₁₈O₂S (178.29)

Ber.: C 53.89 H 10.17 S 17.98

Gef.: C 53.36 H 10.43 S 17.41

(2-Methylsulfinyl)ethyl-n-hexyl-ether 31



Analog Verbindung 28 durch Umsetzung von 22.5 g Chlor-methyl-n-hexyl-ether (0.15 mol).

Farblose Flüssigkeit: Sdp. 125° C / 0.3 Torr

Ausbeute: 15.0 g (52 % d.Th.)

IR (Film): 2960 (CH), 2920 (CH), 2860 (CH), 1120 (C-O),
1040 (S=O)

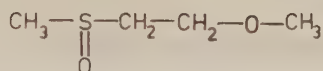
¹H-NMR (CDCl₃): 3.81 (t, SO-C-CH₂-O-), 3.50 (t, -O-CH₂),
2.85 (m, ABM₂, SO-CH₂), 2.58 (s, CH₃-SO),
1.90 - 1.10 (m, CH₂), 0.96 (t, -CH₃)

Analyse: C₉H₂₀O₂S (192.32)

Ber.: C 56.21 H 10.48 S 16.67

Gef.: C 56.19 H 10.75 S 16.40

(2-Methylsulfinyl)ethyl-methyl-ether 49



Zu 0.15 mol Methylsulfinyl-carbanion gibt man 4.5 g Paraformaldehyd (0.15 mol). Man läßt 24 Stunden bei Raumtemperatur reagieren und tropft anschließend 42.5 g Methyljodid (0.3 mol) zum Reaktionsgemisch.

Nach 20 Minuten gießt man in wenig Eiswasser und extrahiert 5mal mit Chloroform. Es wird über geglühtem Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und der Rückstand destilliert.

Farblose, sehr hygroskopische Flüssigkeit: Sdp. 94°C / 2 Torr (Lit. ¹⁹⁾: Sdp. $120 - 125.5^{\circ}\text{C}$ / 9 Torr)

Ausbeute: 5.4 g (29 % d.Th.)

IR (Film): 2990 (CH), 2930 (CH), 1115 (C-O), 1030 (S=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.80 (t, SO-C-CH₂-O-), 3.40 (s, O-CH₃),
2.96 (m, ABM₂, SO-CH₂), 2.63 (s, CH₃-SO)

Trotz mehrmaliger Destillation keine gut übereinstimmenden C,H-Analysenwerte.

(S, theoretischer Wert)

MS: m/e = 122 (M^+)

Umsetzung von Methylsulfinyl-carbanion mit α -halogeniertem Thioether

Beispiel: Chlormethyl-n-butyl-sulfid 37

Umsetzung analog Verbindung 28 durch Einsatz von 20.7 g Chlormethyl-n-butyl-sulfid (0.15 mol). Der nach Abziehen des Chloroforms verbleibende Rückstand wird im Feinvakuum über eine kurze Vigreux-Kolonne destilliert.

Die 1. Fraktion beim Sdp. 35°C / 0.1 Torr enthält DMSO und wenig nicht umgesetztes Chlormethyl-n-butyl-sulfid.

Die 2. Fraktion beim Sdp. 85°C - 92°C / 0.1 Torr besteht hauptsächlich aus Formaldehyd-di-n-butylmerkaptal 38. Erneute Destillation mit Hilfe einer kurzen Vigreux-Kolonne liefert 8.2 g (57 % d.Th.) Formaldehyd-dibutylmerkaptal 38. Sdp. 95°C / 0.1 Torr (Lit.¹²⁵): Sdp. 146°C / 43 Torr).

$^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch identisch mit einem nach ¹²⁵) hergestellten Vergleichspräparat (etwa 5 Prozent Verunreinigung von 1,2-Bis-butylmerkpto-ethylen 39, 40).

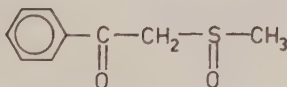
$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 3.60 (s, $\text{S-CH}_2\text{-S}$), 2.60 (t, $-\text{S-CH}_2-$),
1.98 - 1.18 (m, 4 CH_2), 0.96 (t, 2 CH_3)

Die 3. Fraktion setzt sich vornehmlich aus 1,2-Bis-butylmerkpto-ethylen 39, 40 zusammen (Sdp. 98°C - 102°C / 0.1 Torr). Erneute Destillation über eine kurze Vigreux-Kolonne erbringt

2.6 g (17 % d.Th.) 1,2-Bis-butyl-merkpto-ethylen 39, 40
(Gemisch von E- und Z-Isomeren). Sdp. 114 - 117° C / 0.8 Torr
(Lit. ¹²⁶): Sdp. 92 - 95° C / 0.35 Torr). ¹H-NMR- und IR-
spektroskopisch identisch mit einem aus 2-Chloracetaldehyd-
dimethylacetal, Chlorwasserstoff und n-Butanol hergestell-
tem Vergleichspräparat ⁵⁶). Allerdings noch geringe Verun-
reinigung an Formaldehyd-dibutylmerkaptal.

¹H-NMR (CCl₄): 6.08 g (s, CH, Z), 6.05 (s, CH, E),
2.93 - 2.36 (m, 2 -S-CH₂-), 1.96 - 1.06
(m, 4 CH₂), 0.90 (t, 2 CH₃)

ω-(Methylsulfinyl)acetophenon 50



Zu 0.1 mol Methylsulfinyl-carbanion (Herstellung siehe
Seite 117) läßt man bei -30° C 7.1 g Benzoylchlorid
(0.05 mol) in 50 ml THF tropfen. Es wird 30 Minuten bei -30° C
und anschließend 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann
gießt man in 300 ml H₂O, säuert mit konz. Salzsäure auf ei-
nen pH-Wert zwischen 3 und 4 an und extrahiert fünfmal mit
70 ml CHCl₃.

Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen und der weiße Rückstand auf einer Fritte gesammelt. Er wird mit wenig Ether gewaschen und dann aus Essigsäure-ethylester umkristallisiert.

Farblose Kristalle vom Schmp.: 85°C (Lit. 6): 86°C

Ausbeute: 5.9 g (65 % d.Th.)

IR (KBr): 3045 (CH), 2930 (CH), 1675 (C=O), 1035 (S=O)

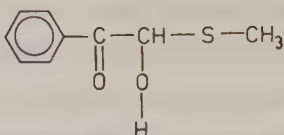
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.12 - 7.83 (m, Ph-H), 7.67 - 7.27
(m, 3 Ph-H), 4.42 (AB, $J = 14 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-$),
2.73 (s, CH_3)

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ (182.17)

Ber.: C 59.32 H 5.53 S 17.59

Gef.: C 59.54 H 5.49 S 17.59

Methylhalbmerkaptal des Phenylglyoxals 51



Das wie oben beschrieben dargestellte ω -(Methylsulfinyl)acetophenon wurde nach dreiwöchigem Stehenlassen an der

Luft gelb und dickflüssig. Nach dem Waschen mit Ether und Umkristallisation aus Essigsäureethylester erhielt man erneut farblose Kristalle.

Schmp.: 100° C (Lit.¹⁰): 101° C)

Ausbeute: 4.7 g (80 % d.Th.)

IR (KBr): 3480 (OH), 3050 (CH), 2910 (CH), 1670 (C=O)

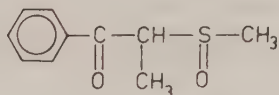
¹H-NMR (CDCl₃): 8.17 - 7.83 (m, 2 Ph-H), 7.70 - 7.30
(m, 3 Ph-H), 6.10 (s, CH), 3.80 (bs, OH),
2.00 (s, CH₃)

Analyse: C₉H₁₀O₂S (182.17)

Ber.: C 59.32 H 5.53 S 17.59

Gef.: C 59.31 H 5.46 S 17.48

α -(Methylsulfinyl)propiophenon 54



a) Phasentransfer-Katalyse:

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wird eine Lösung von 9.1 g ω -(Methylsulfinyl)

acetophenon (0.05 mol) und 14.1 g Methyljodid (0.1 mol) in 50 ml Methylenchlorid mit einer Lösung von 17.0 g Tetra-butylammoniumhydrogensulfat (0.05 mol) und 4.0 g Natriumhydroxid (0.1 mol) in 50 ml Wasser kräftig gerührt. Das Gemisch erwärmt sich und nach 30 Minuten trennt man die organische Phase ab. Der feste Rückstand wird 5 Stunden in einer Soxhlet-Apparatur mit 500 ml Ether extrahiert. Nach Entfernen des Ethers verbleibt eine halbfeste Masse (7.1 g, 72 % d.Th., Diastereomeregemisch, geringfügige Verunreinigungen). Das Rohprodukt läßt man 12 Stunden bei 0° C stehen, isoliert das ausgefallene Diastereomere und kristallisiert aus Essigsäureethylester um.

Farblose Kristalle: Schmp.: 77° C (Lit.⁷⁴): 77 - 78° C)

Ausbeute: 2.9 g (31 % d.Th., 1 Diastereomeres)

IR (KBr): 3010 (CH), 2990 (CH), 2930 (CH), 1675 (C=O),
1035 (S=O),

¹H-NMR (CDCl₃): 8.13 - 7.80 (m, 2 Ph-H), 7.73 - 7.33
(m, 3 Ph-H), 4.67 (q, J = 7 Hz, CH),
2.56 (s, SO-CH₃), 1.66 (d, J = 7 Hz, -CH₃)

Analyse: C₁₀H₁₂O₂S (196.27)

Ber.: C 61.20 H 6.16 S 16.36

Gef.: C 61.15 H 6.11 S 16.48

b) Alkylierung unter Isolierung des Ammoniumsalzes

Zu einer Lösung von 9.1 g ω -(Methylsulfinyl)acetophenon (0.05 mol) in 50 ml 2 N Natriumhydroxid gibt man unter Rühren 17.0 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (0.05 mol). Nach 10 Minuten extrahiert man im Scheidetrichter zweimal mit 30 ml Methylenchlorid, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Methylenchlorid bei Raumtemperatur am Rotavapor.

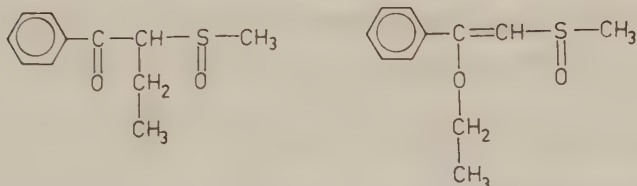
Der zurückbleibende ölige Rückstand wird sofort in 100 ml Essigsäureethylester gelöst und unter Rühren mit 10.6 g Methyljodid (0.075 mol) versetzt. Das Gemisch erwärmt sich, und nach 30 Minuten Reaktionszeit trennt man das Lösungsmittel ab. Aufgearbeitet wird wie bei der Phasentransfer-Katalyse beschrieben.

Ausbeute: 6.3 g (64 % d.Th., Diastereomergemisch)

2.2 g (22 % d.Th., ein Diastereomeres)

Daten, wie oben angegeben.

2-Methylsulfinyl-1-phenyl-butanon 64 und 1-Ethoxi-2-methyl-
sulfinyl-1-phenyl-ethen 65

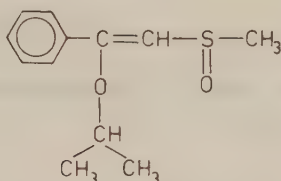


Analoge Umsetzung und Aufarbeitung nach der Alkylierung unter Isolierung des Ammoniumsalzes wie bei 54 (mit der Hälfte der dort angegebenen Mengen). Ethyljodid in großem Überschuß, Lösungsmittel: Toluol, Essigsäureethylester, Dimethylsulfoxid, Aceton und Ethanol. Ergibt jeweils Gemisch von 64, und 65 (siehe Seite 52).

¹H-NMR (CDCl₃, nach Umsetzung in Toluol):

- : 8.16 - 7.90 (m, 2 Ph-H), 7.70 - 7.30 (m, 3 Ph-H), 4.96 - 4.66 (m, CH), 2.56 (s, SO-CH₃), 2.33 - 1.83 (m, CH₂), 1.00 (t, CH₃)
- : 7.70 - 7.30 (m, 5 Ph-H), 6.08 (s, CH), 3.90 (m, -CH₂), 2.73 (s, SO-CH₃), 1.30 (t, CH₃)

1-Isopropoxi-2-methylsulfinyl-1-phenyl-ethen 68



Umsetzung mit 25.5 g Isopropyljodid (0.15 mol) und 24stündigem Rühren, sonst gleiche Mengen und Bedingungen wie bei 54 (Phasentransferkatalyse).

Nach Extraktion in der Soxhlet-Apparatur und Entfernung des Ethers verbleibt ein schwach rötlich gefärbtes Öl.

Ausbeute: 8.4 g (75 % d.Th., Rohprodukt, etwa 10 Prozent Verunreinigungen)

Zur Herstellung einer analysenreinen Substanz wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel weiter gereinigt (Kieselgel 60, Korngröße unter 0.063 nm, Fa. Merck). Zunächst wird mit 200 ml Ether/Aceton (1:1) eluiert und diese Auszüge verworfen, dann extrahiert man mit 500 ml Chloroform und erhält nach Entfernung des Lösungsmittels ein gelbes Öl, das nach Waschen mit wenig Ether weiße Kristalle ergibt.

Ausbeute: 2.1 g (19 % d.Th.)

IR (KBr): 3030 (CH), 3010 (CH), 2970 (CH), 1605 (C=C),
1035 (S=O)

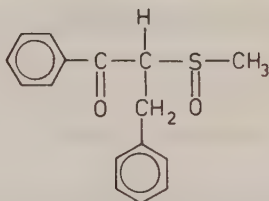
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.40 (s, 5 Ph-H), 5.73 (s, C=CH), 4.50
(m, -O-CH), 2.68 (s, SO-CH₃), 1.36 (d,
2 CH₃)

Analyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ (224.32)

Ber.: C 64.25 H 7.18 S 14.29

Gef.: C 64.33 H 7.01 S 14.13

2-Methylsulfinyl-1,3-diphenyl-propanon 69



Umsetzung mit 10.9 g Benzyljodid (0.05 mol). Sonst gleiche
Menge, Bedingungen und Aufarbeitung wie bei 68.

Ausbeute: 9.4 g (76 % d.Th., Diastereomergemisch, etwa
5 Prozent Verunreinigungen), gelbes Öl

Reinigung durch Säulenchromatographie ergibt 1.8 g (13 % d.Th., ein Diastereomeres).

Weißes Pulver: Schmp. 94° C

IR (KBr): 3040 (CH), 3020 (CH), 2910 (CH), 1665 (C=O),
1040 (S=O)

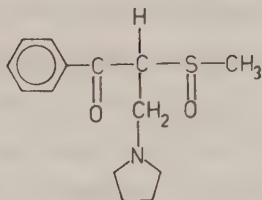
¹H-NMR (CDCl₃): 7.83 - 7.60 (2 Ph-H), 7.50 - 7.33 (3 Ph-H),
7.16 (s, 5 Ph-H), 4.90 (t, CH), 3.40
(d, CH₂), 2.53 (s, SO-CH₃)

Analyse: C₁₆H₁₆O₂S (272.37)

Ber.: C 70.56 H 5.92 S 11.77

Gef.: C 70.72 H 5.79 S 11.51

2-Methylsulfinyl-1-phenyl-3-pyrrolidino-propanon 71



Unter Eiskühlung vermengt man 2.00 g (11 mmol) -(Methylsulfinyl)acetophenon (0.011 mol) mit 0.33 g Paraformaldehyd (0.011 mol)

und 0.78 g Pyrrolidin (0.011 mol). Wenn das Gemisch homogen geworden ist (nach ungefähr 30 Minuten), wird 5 Stunden unter Eiskühlung gerührt und dann in wenig Chloroform aufgenommen. Nach Zusatz von Natriumsulfat wird abfiltriert, und man entfernt das Chloroform ohne zu Erhitzen im Feinvakuum. Der ölige Rückstand wird noch einmal mit wenig Ether extrahiert und dann erneut im Feinvakuum getrocknet.

Gelbes, dickflüssiges Öl, das sich bei der Destillation zersetzt, und nur unter Stickstoff im Kühlschrank längere Zeit ohne Veränderungen aufbewahrt werden kann.

Ausbeute: 2.3 g (78 % d.Th., Diastereomerengemisch)

IR (Film): 3030 (CH), 2960 (CH), 2780 (CH), 1665 (C=O),
1050 (S=O)

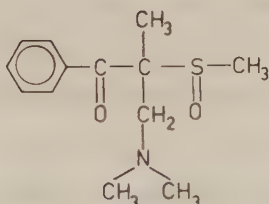
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.27 - 7.90 (m, 2 Ph-H), 7.77 - 7.33
(m, 3 Ph-H), 5.03, 4.80 (2 t, CH),
3.30, 3.21 (2 d, $-\text{C}-\text{CH}_2\text{N}$); 2.63
2.58 (2 s, CH_3); 2.76 - 2.20 und
1.97 - 1.50 (m, Pyrrolidin)

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (265.37)

Ber.:	C 63.36	H 7.21	N 5.27	S 12.08
-------	---------	--------	--------	---------

Gef.:	C 63.19	H 7.42	N 5.15	S 11.91
-------	---------	--------	--------	---------

2-Methyl-3-dimethylamino-2-methylsulfinyl-1-phenyl-propanon 82a



1.80 g α -(Methylsulfinyl)propiophenon (0.09 mol) werden in wenig Benzol gelöst und mit 4.0 g einer 40prozentigen wäßrigen Lösung von Dimethylamin (0.036 mol) und 0.54 g Paraformaldehyd (0.018 mol) versetzt. Der Kolben wird mit einem Stopfen verschlossen, und man rührt 48 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird Wasser durch geglühtes Natriumsulfat gebunden und vom Trocknungsmittel und überschüssigem Paraformaldehyd abfiltriert. Benzol wird am Rotavapor entfernt, und der gelbe ölige Rückstand in 20 ml Chloroform gelöst. Diese Lösung schüttelt man mit 20 ml Wasser, welches drei Plätzchen Natriumhydroxid enthält, aus. Die Chloroformphase wird mit Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen. Es verbleibt ein gelbliches Öl, das noch mit wenig Ether extrahiert und dann im Feinvakuum getrocknet wird.

Gelbes, dickflüssiges Öl, Zersetzung bei der Destillation im Feinvakuum.

Ausbeute: 1.41 g (62 % d.Th., Diastereomerengemisch)

IR (Film): 3025 (CH), 2970 (CH), 2940 (CH), 2850 (CH),
2820 (CH), 2770 (CH), 1660 (C=O), 1035 (S=O)

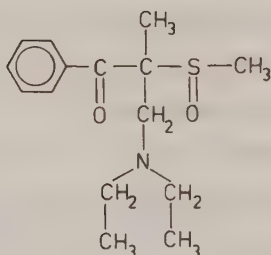
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.26 - 7.90 (m, 2 Ph-H); 7.73 - 7.36
(m, 3 Ph-H); 3.13 (2 AB, CH_2); 2.47
2.38 (2 s, SO-CH_3); 2.23, 2.18 (2 s, N-CH_3);
1.63, 1.56 (2 s, $-\text{CH}_3$)

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (253.36)

Ber.: C 61.61 H 7.55 N 5.52 S 12.65

Gef.: C 61.39 H 7.55 N 5.24 S 12.25

3-Diethylamino-2-methyl-2-methylsulfinyl-1-phenyl-propanon 82b



3.4 g (0.017 mol) 54 werden in 30 ml Benzol gelöst und mit 1.9 g Diethylamin (0.026 mol) und 0.77 g Paraformaldehyd (0.026 mol) versetzt. Nach zweitägigem Rühren bei Raumtempe-

ratur wird entstehendes Wasser mit geglühtem Natriumsulfat gebunden, und dann vom Trocknungsmittel und überschüssigem Paraformaldehyd abfiltriert. Nach Abziehen des Benzols und überschüssigen Diethylamins am Rotavapor verbleibt ein gelbes Öl, das mit Ether gewaschen und im Feinvakuum getrocknet wird.

Gelbes, dickflüssiges Öl, Zersetzung bei der Destillation im Feinvakuum.

Ausbeute: 3.9 g (82 % d.Th., Diastereomere ngemisch)

IR (Film): 3050 (CH), 2950 (CH), 1650 (C=O), 1040 (S=O)

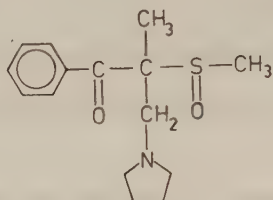
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.06 - 7.83 (m, 2 Ph-H); 7.66 - 7.26 (m, 3 Ph-H); 3.20 (AB J = 14 Hz, N-CH₂-C); 2.60, 2.53 (2 q, N-CH₂), 2.50, 2.33 (2 s, SO-CH₃); 1.63, 1.50 (2 s, CH₂); 0.90 t, CH₃)

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ (281.42)

Ber.:	C 64.02	H 8.23	N 4.97	S 11.39
-------	---------	--------	--------	---------

Gef.:	C 64.08	H 8.33	N 4.93	S 11.36
-------	---------	--------	--------	---------

2-Methyl-2-methylsulfinyl-1-phenyl-3-pyrrolidino-propanon 82c



Analog Verbindung 82b durch Umsetzung von 3.4 g α -(Methylsulfinyl)propio-phenon (0.017 mol) und 1.85 g Pyrrolidin (0.026 mol) und 0.77 g Paraformaldehyd (0.026 mol).

Gelbes, dickflüssiges Öl, Zersetzung bei der Destillation im Feinvakuum.

Ausbeute: 4.3 g (91 % d.Th., Diastereomerengemisch)

IR (Film): 3050 (CH), 2950 (CH), 2860 (CH), 1660 (C=O),
1050 (S=O)

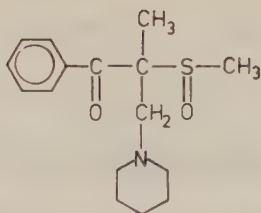
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.13 - 7.80 (m, 2 Ph-H); 7.63 - 7.33
(m, 3 Ph-H); 3.26 (AB, $J = 14 \text{ Hz}$, CH_2);
2.43, 2.36 (2 s, SO-CH_3); 1.63, 1.53
(2 s, CH_3), 3.06 - 2.36 und 1.96 - 1.40
(m, Pyrrolidin)

Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}$ (279.40)

Ber.: C 64.48 H 7.57 N 5.01 S 11.47

Gef.: C 64.45 H 7.63 N 4.99 S 11.29

2-Methyl-2-methylsulfinyl-1-phenyl-3-piperidino-propanon 82d



Analog Verbindung 82b, jedoch dreitägiges Rühren und Einsatz äquimolarer Mengen:

4.32 g α -(Methylsulfinyl)propiophenon (0.022 mol),
 1.87 g Piperidin (0.022 mol) und
 0.6 g Paraformaldehyd (0.022 mol).

Gelbes, dickflüssiges Öl, Zersetzung bei der Destillation im Feinvakuum.

Ausbeute: 6.1 g (94 % d.Th., Diastereomerengemisch)

IR (Film): 3060 (CH), 2930 (CH), 2850 (CH), 2780 (CH),
 1660 (C=O), 1050 (S=O)

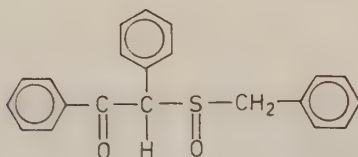
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.20 - 7.83 (m, 2 Ph-H); 7.70 - 7.33
 (m, 3 Ph-H); 3.06 (AB, $J = 14 \text{ Hz}$, $-\text{CH}_2-$);
 2.45, 2.35 (2 s, $\text{SO}-\text{CH}_3$); 1.61, 1.53
 (2 s, CH_3); 2.66 - 2.10 und 1.66 - 1.40
 (m, Piperidin)

Analyse: $C_{16}H_{23}NO_2S$ (293.43)

Ber.: C 65.49 H 7.90 N 4.77 S 10.92

Gef.: C 65.30 H 8.07 N 4.97 S 10.87

2-Benzylsulfinyl-1,2-diphenyl-ethanon 80



Über einen Zeitraum von einer Stunde gibt man unter vorsichtigem Tropfen zu einer mit Eis gekühlten Lösung von 34.5 g Dibenzylsulfoxid (0.15 mol) in 600 ml Tetrahydrofuran 90 ml (0.15 mol) n-Butyllithium (15prozentige Lösung in Hexan). Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur rühren, kühlt erneut mit Eis und tropft 11.3 g Benzoesäureethylester (0.075 mol) zu. Nach drei Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird in 600 ml Wasser gegossen und mit konzentrierter Salzsäure auf pH 3 angesäuert, mit Chloroform extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernung des Chloroforms am Rotavapor wird der schmierige Rückstand mit etwas Ether gewaschen.

Bei der Umkristallisation aus wenig Ethanol erhält man ein weißes Pulver: Schmp. 140° C

Ausbeute: 15.3 g (61 % d.Th., Diastereomeregemisch)

IR (KBr): 3080 (CH), 3060 (CH), 3020 (CH), 2950 (CH),
2900 (CH), 1670 (C=O), 1040 (S=O)

¹H-NMR (CDCl₃): 8.16 - 7.66 (m, 2 Ph-H), 7.63 - 7.06
(m, 13 Ph-H), 5.90 und 5.17 (2 s, CH);
4.13 und 3.68 (2 AB, J = 13 Hz, -CH₂-)

Analyse: C₂₁H₁₈O₂S (334.44)

Ber.: C 75.41 H 5.42 S 9.58

Gef.: C 75.22 H 5.38 S 9.66

Bei der Umkristallisation des mit Ether gewaschenen Rohproduktes aus viel Essigsäureethylester erhält man ein Diastereomeres.

Weiße Kristalle: Schmp. 146° C

Ausbeute: 6.5 g (26 % d.Th.)

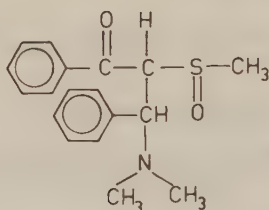
¹H-NMR (CDCl₃): 8.06 - 7.80 (m, 2 Ph-H), 7.63 - 7.13 (m, 13 Ph-H),
5.87 (s, CH), 3.68 (AB J = 13 Hz, CH₂)

Analyse: C₂₁H₁₈O₂S (334.44)

Ber.: C 75.41 H 5.42 S 9.58

Gef.: C 75.58 H 5.54 S 9.68

3-Dimethylamino-2-methylsulfinyl-1,3-diphenyl-propanon 88a



4.0 g ω -(Methylsulfinyl)acetophenon (0.022 mol), 4.95 g einer 40prozentigen wäßrigen Lösung von Dimethylamin (0.044 mol und 3.6 g Benzaldehyd (0.034 mol) werden bei Raumtemperatur gemischt.

Nach einstündigem Rühren nimmt man das homogen gewordene Gemisch in wenig Benzol auf, trocknet über geglühtem Natriumsulfat und entfernt Lösungsmittel und überschüssigen Benzaldehyd am Rotavapor.

Der feste Rückstand wird auf einer Fritte mehrmals mit Ether extrahiert und dann getrocknet.

Weißes Pulver: Schmp. 105° C

Ausbeute: 6.3 g (91 % d.Th., Diastereomerengemisch)

IR (KBr): 3080 (CH), 3060 (CH), 3020 (CH), 3000 (CH),
2980 (CH), 2880 (CH), 2830 (CH), 2800 (CH),
1660 (C=O), 1050 (S=O)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (Siehe auch theoretischer Teil Seite 86)
8.16 - 7.73 (m, 2 Ph-H), 7.66 - 6.96
(m, 3 Ph-H)

Diastereomer 1 : 7.16 (s, 5 Ph-H), 5.96 (d, $J = 11$ Hz,
CO-CH-SO), 4.30 (d, $J = 11$ Hz, Ph-CH-N),
2.76 (s, SO-CH₃), 2.20 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

Diastereomer 2 : 7.33 (s, 5 Ph-H), 4.90 (AB, $J = 11$ Hz,
CH-CH), 2.63 (s, SO-CH₃), 2.16 (s,
 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

Diastereomer 3 : 7.41 (s, 5 Ph-H), 5.73 (d, $J = 11$ Hz,
CO-CH-S=O), 4.20 (d, $J = 11$ Hz, Ph-CH-N),
2.46 (s, SO-CH₃), 2.03 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

Diastereomer 4 : Erkennbar nur 2.36 (s, SO-CH₃), 2.00
(s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

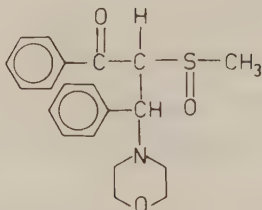
Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N O}_2\text{S}$ (315.44)

Ber.: C 68.53 H 6.71 N 4.44 S 10.16

Gef.: C 68.74 H 6.91 N 4.33 S 10.04

Durch Umkristallisation aus Ether/Benzol lässt sich Diastereomer 2 anreichern (siehe theoretischer Teil).

2-Methylsulfinyl-3-morpholino-1,3-diphenyl-propanon 88b



Analog Verbindung 88a durch Umsetzung von 2.0 g W-(Methylsulfinyl)acetophenon (0.011 mol), 1.5 g Morpholin (0.017 mol) und 1.8 g Benzaldehyd (0.017 mol). Umkristallisation aus Ether/Benzol.

Weißes Pulver: Schmp. 144° C

Ausbeute: 2.9 g (74 % d.Th., Diastereomerengemisch)

IR (KBr): 3030 (CH), 2960 (CH), 2850 (CH), 2820 (CH),
1665 (C=O), 1050 (S=O)

¹H-NMR (CDCl₃): 8.17 - 7.66 (m, 2 Ph-H), 7.64 - 7.00
(m, 3 Ph-H), 3.83 - 3.13 und 2.90 - 2.06
(m, AA'XX', Morpholin)

Diastereomer 1 : 7.33 (s, 5 Ph-H), 5.93 (d, J = 11 Hz, CO-CH-SO), 4.33 (d, J = 11 Hz, Ph-CH-N), 2.76 (s, CH₃)

Diastereomer 2 : 7.43 (s, 5 Ph-H), 4.86 (AB, J = 11 Hz, CH-CH), 2.50 (s, CH₂)

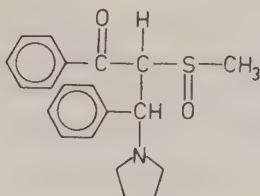
Diastereomer 3 : 7.16 (s, 5 Ph-H), 5.68 (d, J = 10 Hz, CO-CH-SO), 4.20 (d, J = 10 Hz, Ph-CH-N), 2.45 (s, CH₃)

Analyse: $C_{20}H_{23}NO_3S$ (357.48)

Ber.: C 67.19 H 6.48 N 3.91 S 8.96

Gef.: C 67.19 H 6.53 N 3.66 S 8.85

2-Methylsulfinyl-1,3-diphenyl-3-pyrrolidino-propanon 88c



Analog Verbindung 88a durch Umsetzung von 2.0 g ω -(Methylsulfinyl)acetophenon (0.011 mol), 1.8 g Benzaldehyd (0.017 mol)

und 1.2 g Pyrrolidin (0.017 mol). Umkristallisation aus Ether/Benzol.

Weißes Pulver: Schmp. 107° C

Ausbeute: 3.1 g (83 % d.Th., Diastereomeregemisch)

IR (KBr): 3060 (CH), 3020 (CH), 2970 (CH), 2950 (CH),
2920 (CH), 2820 (CH), 1655 (C=O), 1055 (S=O)

¹H-NMR (CDCl₃): 8.26 - 7.73 (m, 2 Ph-H), 7.70 - 7.03
(m, 3 Ph-H), 2.96 - 2.16 und 1.96 - 1.30
(m, Pyrrolidin)

Diastereomer 1 : 7.25 (s, 5 Ph-H), 6.03 (d, J = 11 Hz,
CO-CH-SO), 4.66 (d, J = 11 Hz, Ph-CH-N),
2.80 (s, CH₃)

Diastereomer 2 : 7.38 (s, 5 Ph-H), 5.10 (AB, J = 12 Hz,
CH-CH), 2.65 (s, CH₃)

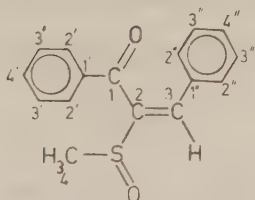
Diastereomer 3 : 7.46 (s, 5 Ph-H), 5.66 (d, J = 10 Hz,
CO-CH-SO), 4.30 (d, J = 10 Hz, Ph-CH-N),
2.46 (s, CH₃)

Analyse: C₂₀H₂₃NO₂S (341.48)

Ber.: C 70.35 H 6.79 N 4.10 S 9.39

Gef.: C 70.07 H 6.73 N 4.27 S 9.64

(E)-2-Methylsulfinyl-1,3-diphenyl-propenon 89



5.0 g (0.016 mol) 88a werden im Feinvakuum fünf Minuten auf 180° C erhitzt. Man läßt abkühlen und kristallisiert die schmierige Masse aus n-Pentan um.

Weißer Kristalle: Schmp. 70° C

Ausbeute: 2.2 g (51 % d.Th.)

IR (KBr): 3030 (CH), 3020 (CH), 2980 (CH), 1640 (C=O),
1060 (S=O)

¹H-NMR (CDCl₃): 8.06 - 7.76 (m, 2 Ph-H), 7.56 (s, Ph-CH=),
7.60 - 7.20 (m, 3 Ph-H), 7.23 (bs, 5 Ph-H),
2.79 (s, CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃): 193.87 (C-1), 143.71 (C-2), 135.45 (C-1'),
135.29 (C-3), 134.41 (C-4'), 132.76 (C-1''),
129.83 (C-4''), 129.83, 129.62, 128.91,
128.64 (C-2', C-2'', C-3', C-3''), 40.90 (C-4)

MS: M^+ bei m/e 270

m/e 254 (4 %); $M^+ - O$,

m/e 207 (38 %): $M^+ - CH_3SO$,

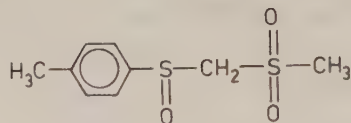
m/e 105 (100 %), 77 (72 %), 51 (26 %)

Analyse: $C_{16}H_{14}O_2S$ (270.35)

Ber.: C 71.08 H 5.21 S 11.86

Gef.: C 71.12 H 5.49 S 11.47

p-Tolylsulfinyl-methylsulfonyl-methan 96



Unter Stickstoffbegasung und Eiskühlung läßt man zu 9.4 g Dimethylsulfon (0.1 mol) in 300 ml THF 0.1 mol n-Butyllithium (15prozentige Lösung in Hexan) tropfen. Anschließend wird eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Man kühlt erneut mit Eis und gibt 9.2 g p-Toluolsulfinsäureethylester (0.05 mol) in 50 ml THF langsam zu dem Reaktionsgemisch. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur gießt man in 300 ml Wasser, säuert mit Salzsäure an (pH 3-4) und

extrahiert dreimal mit Chloroform. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernung des Chloroforms wird der feste Rückstand aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

Weißer Kristalle: Schmp. 139° C

Ausbeute: 8.8 g (76 % d.Th.)

IR (KBr): 3010 (CH), 3000 (CH), 2970 (CH), 2940 (CH),
2910 (CH), 2870 (CH), 1300 (SO₂), 1145 (SO₂),
1045 (SO)

¹H-NMR (CD₃CN): 7.53 (m, AA'BB', 4 Ph-H), 4.38 (AB,
J = 14 Hz, -CH₂), 3.11 (s, SO₂-CH₃),
2.38 (s, CH₃)

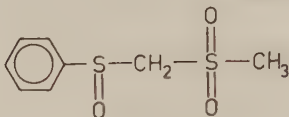
Bei sehr guter Auflösung: "Long-Range-Kopplung" über Sulfonylschwefel hinweg sichtbar. Siehe theoretischer Teil.

Analyse: C₉H₁₂O₃S₂ (232.32)

Ber.: C 46.53 H 5.21 S 27.60

Gef.: C 46.53 H 5.26 S 27.75

Phenylsulfinyl-methylsulfonyl-methan 97



Analog Verbindung 96 mit 8.5 g Benzolsulfinsäureethyl-
ester (0.05 mol).

Weiß Kristalle: Schmp. 109° C

Ausbeute: 7.3 g (67 % d.Th.)

IR (KBr): 3060 (CH), 3030 (CH), 3010 (CH), 2980 (CH),
2950 (CH), 2920 (CH), 2890 (CH), 1300 (SO₂),
1145 (SO₂), 1040 (SO)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.90 - 7.43 (m, 5 Ph-H), 4.28 (AB,
J = 14 Hz, CH₂), 3.16 (s, CH₃)

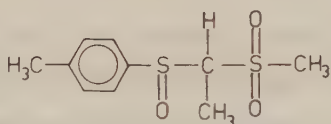
Bei sehr guter Auflösung: "Long-Range-Kopplung" über Sul-
fonylschwefel hinweg sichtbar. Siehe theoretischer Teil.

Analyse: C₈H₁₀O₃S₂ (218.29)

Ber.: C 44.02 H 4.62 S 29.38

Gef.: C 44.02 H 4.57 S 29.09

1-p-Tolylsulfinyl-1-methylsulfonyl-ethan 100



3.0 g p-Tolylsulfinyl-methylsulfonyl-methan (0.013 mol) werden in THF gelöst und in einem Kolben vorgelegt. Unter Stickstoffbegasung und Eiskühlung gibt man langsam 0.013 mol n-Butyllithium (15prozentige Lösung in Hexan) zu und rührt anschließend eine halbe Stunde bei Raumtemperatur. Dann wird auf 50° C erwärmt und 10 ml Methyljodid zugetropft. Das Gemisch läßt man nun noch 3 Stunden bei dieser Temperatur und dann über Nacht bei Raumtemperatur reagieren. Man gießt in 50 ml Wasser, extrahiert mit Chloroform, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und zieht das Lösungsmittel am Rotavapor ab.

Der ölige Rückstand besteht aus 2.6 g Diastereomerenmisch und etwa 5 Prozent Ausgangsverbindung. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Essigsäureethylester erhält man ein Diastereomer.

Weißer Kristalle: Schmp. 111° C

Ausbeute: 1.1 g (34 % d.Th.)

IR (KBr): 3010 (CH), 3000 (CH), 2970 (CH), 2940 (CH),
2910 (CH), 2870 (CH), 1300 (SO₂), 1145 (SO₂),
1045 (SO)

¹H-NMR (CDCl₃): 7.48 (m, AA',BB', 4 Ph-H), 3.86 (q, CH),
3.10 (s, SO₂-CH₃), 2.43 (s, CH₃), 1.43
(d, CH₃)

Bei sehr guter Auflösung: "Long-Range-Kopplung" über Sul-
fonylschwefel hinweg sichtbar. Siehe theoretischer Teil.

Analyse: C₁₀H₁₄O₃S₂ (246.35)

Ber.: C 48.76 H 5.73 S 26.03

Gef.: C 48.65 H 5.65 S 26.07

Literaturverzeichnis

- 1) D. Martin und H.G. Hauthal, DMSO, Akademie-Verlag, Berlin 1971, dort zahlreiche Literaturzitate
- 2) S.W. Jacob, E.E. Rosenbaum und D.C. Wood, Dimethyl Sulfoxide, Volume 1, S. 63, Marcel Dekker INC, New York 1971
- 3) L. Field, Synthesis 1972, 114
- 4) W.O. Ranky und D.C. Nelson in Organic Sulfur Compounds (N. Kharasch), Volume I, S. 170, Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris 1961
- 5) E.J. Corey und M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 84, 866 (1962)
- 6) E.J. Corey und M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 87, 1345 (1965)
- 7) wie 1) S. 57
- 8) wie 1) S. 56
- 9) A. Ledwith und N.Mc Farlane, Proc. Chem. Soc. (London) 1964, 108
- 10) H.-D. Becker, G.J. Mikol und G.A. Russel, J. Am. Chem. Soc. 85, 3410 (1963)
- 11) H.-D. Becker, G.J. Mikol und G.A. Russel, J. Am. Chem. Soc. 88, 5498 (1966)
- 12) H. Distler, Fette, Seifen, Anstrichmittel 70, 21 (1968)
- 13) T.J. Broxton, Y.C. Mac, A.J. Parker und M. Ruone, Aust. J. Chem. 19, 521 (1966)

- 14) J.D. Entwistle und R.A.W. Johnstone,
Chem. Commun. 1965, 29
- 15) J.D. Entwistle und R.A.W. Johnstone,
J. Chem. Soc. C 1967, 302
- 16) Patente Procter und Gamble Co.
C.A. 66, 37430 d, 67064 e, 67071 e
C.A. 67, 12860 b, 101311 r
- 17) W. Reppe und Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. 601,
81 (1956)
- 18) K.W. Brighton und E.E. Reid, J. Am. Chem. Soc. 65,
458 (1943)
- 19) C.C. Price und J. Zomlefer, J. Am. Chem. Soc. 72,
14 (1950)
- 20) M. Cinquini und S. Colonna, J.C.S. Perkin I 1972, 1883
- 21) H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierungen,
S. 98, Verlag Chemie, Weinheim 1960
- 22) H. Böhme und H.G. Viehe, Advances in Organic Chemistry,
Vol. 9, Iminium Salts in Organic Chemistry,
J. Wiley & Sons, New York 1976
- 23) H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. 93, 1305 (1960)
- 24) K. Hartke, Dissertation Marburg 1959
- 25) B.W. Maxey und A.I. Popov, J. Inorg. Chem. 32,
1029 (1970)
- 26) H. Böhme und E. Köhler, Sitzungsberichte der Gesell-
schaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaf-
ten zu Marburg, 83/84, 535 (1961/1962)
- 27) wie 1) S. 175

- 28) R. Greenwald, M. Chaykovsky und E.J. Corey,
J. Org. Chem. 28, 1128 (1963)
- 29) H. Groß, J. Gloede und D. Kunath,
Tetrahedron Lett. 1967, 4089
- 30) F. Knoll und U. Krumm, Chem. Ber. 104, 31 (1971)
- 31) wie 22) S. 180
- 32) W. Stammberger, Dissertation Marburg 1971
- 33) C.R. Hauser und D. Lednicer, J. Org. Chem. 24, 46 (1959)
- 34) L.C. Swallen und C.E. Boord, J. Am. Chem. Soc. 52,
651 (1930)
- 35) H. Böhme, H. Fischer und R. Frank,
Liebigs Ann. Chem. 563, 54 (1949)
- 36) H. Böhme, Ber. Deut. Chem. Ges. 74, 248 (1941)
- 37) Vgl. D. Wendisch in Methoden der organischen Chemie
(Houben-Weyl-Müller), Band IV/3, S. 234,
Thieme, Stuttgart 1971
- 38) U. Schöllkopf und A. Lerch, Angew. Chem. 73, 27 (1961)
- 39) U. Schöllkopf und G.J. Lehmann, Tetrahedron Lett.
1962, 165
- 40) U. Schöllkopf, A. Lerch und J. Paust,
Chem. Ber. 96, 2266 (1963)
- 41) U. Schöllkopf und J. Paust, Angew. Chem. 75, 670 (1963)
- 42) U. Schöllkopf und W. Pitterhoff, Chem. Ber. 97,
636 (1964)
- 43) U. Schöllkopf und Mitarbeiter, Chem. Ber. 97, 1527 (1964)
- 44) U. Schöllkopf und J. Paust, Chem. Ber. 98, 2221 (1965)

- 45) U. Schöllkopf und H. Görth, Liebigs Ann. Chem. 709, 97 (1967)
- 46) R.A. Olofson, K.D. Lotts und G.N. Barber, Tetrahedron Lett. 1976, 3779
- 47) G.N. Barber und R.A. Olofson, Tetrahedron Lett. 1976, 3783
- 48) T. Nakai und M. Okawara, J.C.S. Chem. Comm. 1970, 907
- 49) M. Reiffen, Dissertation Marburg 1977
- 50) E.J. Corey und M.G. Bock, Tetrahedron Lett. 1975, 3269
- 51) C.A. 70, 22900 r
- 52) F. Bernardi, I.G. Csizmadia, A. Mangini, H.B. Schlegel, M.H. Whangbo und S. Wolfe, J. Am. Chem. Soc. 97, 2209 (1975)
- 53) A. Streitwieser jun. und J.E. Williams jun., J. Am. Chem. Soc. 97, 191 (1975)
- 54) wie 1) S. 347
- 55) R. Lett und A. Marquet, Tetrahedron Lett. 1975, 1579
- 56) H.J. Schneider, J.J. Bagnell und G.C. Murdoch, J. Org. Chem. 26, 1987 (1961)
- 57) L. Field, J. Am. Chem. Soc. 74, 3919 (1952)
- 58) L. Field und J.W. Mc Farland, J. Am. Chem. Soc. 75, 5582 (1953)
- 59) W.E. Truce und K.B. Buser, J. Am. Chem. Soc. 76, 3577 (1954)
- 60) F. Runge, E. Taege, C. Fiedler und E. Kahlert, J. Prakt. Chem. 19, 37 (1963)

- 61) E. Taeger, C. Fiedler, A. Chiari und N.P. Berndt,
J. Prakt. Chem. 28, 1 (1965)
- 62) E. Taeger, E. Kahlert und H. Walter,
J. Prakt. Chem. 28, 13 (1965)
- 63) R. Oda und K. Yamamoto, J. Org. Chem. 26, 4679 (1961)
- 64) P. Many, A. Sekara und P. Rumpf,
C.R. Acad. Sci. Ser. C 264, 1196 (1967)
- 65) T. Chaudron und A. Sekara, C.R. Acad. Sci. Ser. C 265,
277 (1967)
- 66) Übersicht bei H. Gross und E. Höft,
Angew. Chem. 79, 362 (1967)
- 67) D. Martin, A. Berger und R. Peschel,
J. Prakt. Chem. 312, 683 (1970)
- 68) G.A. Russel, E. Sabourin und G.J. Mikol,
J. Org. Chem. 31, 2854 (1966)
- 69) wie 1) S. 356
- 70) R. Pummerer, Ber. Deut. Chem. Ges. 43, 1401 (1910)
- 71) J.J.A. van Asten und R. Low, Tetrahedron Lett.
1975, 671
- 72) wie 1) S. 360
- 73) E.J. Corey und M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. 86,
1639 (1964)
- 74) D.G. Gassman und G.D. Richmond,
J. Org. Chem. 31, 2355 (1966)
- 75) Y. Otsuji, H. Yabune und E. Imoto,
Bull. Chem. Soc. Jap. 41, 1745 (1968)

- 76) G.A. Russel und L.A. Ochromowycz,
J. Org. Chem. 34, 3618 (1969)
- 77) G.A. Russel und L.A. Ochromowycz,
J. Org. Chem. 34, 3624 (1969)
- 78) G.A. Russel und E. Sabourin, J. Org. Chem. 34,
2336 (1969)
- 79) J. Hooz und J. Smith, J. Org. Chem. 37, 4200 (1972)
- 80) P.A. Bartlett, J. Am. Chem. Soc. 98, 3305 (1976)
- 81) J. Dockx, Synthesis 1973, 441
- 82) E.V. Dehmlow, Angew. Chem. 86, 187 (1974)
- 83) C.M. Starks, J. Am. Chem. Soc. 93, 195 (1971)
- 84) C.M. Starks, J. Am. Chem. Soc. 95, 3613 (1973)
- 85) A. Brändström und U. Junggren,
Acta Chem. Scand. 25, 1469 (1971)
- 86) B. Samuelson und B. Lamm, Acta Chem. Scand. 25,
1555 (1971)
- 87) C. Pascual, J. Meier und W. Simon,
Helv. Chim. Acta 49, 164 (1966)
- 88) M. Mikolajczyk, S. Grzejszczak und A. Zatorski,
Tetrahedron 32, 969 (1976)
- 89) M. Tramontini, Synthesis 1973, 707
- 90) T.F. Cummings und J.R. Shelton, J. Org. Chem. 25,
419 (1960)
- 91) Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller),
Band XI/1, S. 5, Thieme, Stuttgart 1957
- 92) wie 21) S. 246

- 93) H.R. Snyder und J.H. Brewster, J. Am. Chem. Soc. 70, 4230 (1948)
- 94) H.G. Elias, Makromoleküle, 3.Aufl., S. 525, Hüthig und Wepf, Basel Heidelberg 1975
- 95) H.M.E. Cardwell, J. Chem. Soc. 1950, 1056
- 96) N.S. Gill, K.B. James, F. Lions und K.T. Potts, J. Am. Chem. Soc. 74, 4923 (1952)
- 97) C.A. Kingsbury und D.J. Gram, J. Am. Chem. Soc. 82, 1810 (1960)
- 98) D.N. Jones, D.R. Hill, D.A. Lewton und C. Sheppard, J.C.S. Perkin I 1977, 1574
- 99) A. Schöberl und A. Wagner in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Band IX, S. 276, Thieme, Stuttgart 1955
- 100) T.J. Wallace, J.E. Hofmann und A. Schriesheim, J. Am. Chem. Soc. 85, 2739 (1963)
- 101) C. Walling und L. Bollyky, J. Org. Chem. 29, 2699 (1964)
- 102) B.M. Trost und T.N. Salzmann, J. Am. Chem. Soc. 95, 6840 (1973)
- 103) A.G.W. Baxter und R.J. Stoodley, J.C.S. Chem. Commun. 1976, 366
- 104) G.A. Russel und L.A. Ochromowycz, J. Org. Chem. 34, 3624 (1969)
- 105) B.M. Trost und K.K. Leung, Tetrahedron Lett. 1975, 4197
- 106) P.A. Bartlett, J. Am. Chem. Soc. 98, 3305 (1976)
- 107) H. Günther, NMR-Spektroskopie, S. 164, Thieme, Stuttgart 1973

- 108) D.H. Williams und I. Fleming, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2. Aufl., S. 100, Thieme, Stuttgart 1971
- 109) wie 107) S. 44
- 110) J.E. Anderson, Tetrahedron Lett. 46, 4079 (1975)
- 111) wie 107) S. 362
- 112) J.H. Bowie, D.H. Williams, S.O. Lawesson, J. Madsen, C. Nolde und G. Schroll, Tetrahedron 22, 3515 (1966)
- 113) wie 108) S. 172
- 114) U. Sitorus, Dissertation Marburg 1972
- 115) S. Hünig und O. Boes, Liebigs Ann. Chem. 579, 23 (1953)
- 116) W.R. Hardstaff und R.F. Langler, Org. Mass. Spectrometry 10, 215 (1975)
- 117) Y. Miyaji, H. Minato und M. Kobayashi, Bull. Chem. Soc. Jap. 44, 862 (1971)
- 118) G.C. Barrett in Organic Compounds of Sulphur, Selenium, and Tellurium, Vol. 4, S. 35, The Chemical Society, London 1976
- 119) M. Coates und H.D. Pigott, Synthesis 1975, 319
- 120) J.B. Douglass, J. Org. Chem. 39, 563 (1974)
- 121) M. Junga, Dissertation Marburg 1971
- 122) B.J. Groebel und D. Seebach, Synthesis 1975, 319

- 123) wie 1) S. 345
- 124) R.H. Harradence und F. Lions, J. Proc. Roy. Soc.
N. S. Wales 73, 22 (1939)
C.A. 33, 7799
- 125) T.C. Whitner Jr. und E.E. Reid, J. Am. Chem. Soc. 43,
638 (1921)
- 126) W.E. Parham, R.F. Motter und G.L.O. Mayo,
J. Am. Chem. Soc. 81, 3386 (1959)

Lebenslauf

- 15.6.1948 Geboren in Letmathe bei Iserlohn
als Sohn des Ingenieurs Anton Clement
und seiner Ehefrau Irene, geb. Ewers
- 1.4.1955 - 31.3.1959 Besuch der Volksschule in Letmathe
- ab 1.4.1959 Besuch des Märkischen Gymnasiums
in Iserlohn
- 3.7.1967 Abitur
- 1.9.1967 - 31.8.1969 Apothekerpraktikum in der Kant-Apotheke
in Letmathe
- 9.9.1969 Pharmazeutisches Vorexamen in Arnsberg
- SS 1970 - WS 1972/73 Studium der Pharmazie an der Philipps-
Universität in Marburg/Lahn
- 11.4.1973 Pharmazeutisches Staatsexamen
- 16.5.1973 Approbation als Apotheker
- SS 1973 - WS 1974/75 Studium der Chemie an der Philipps-
Universität
- ab 1.4.1975 Wissenschaftlicher Angestellter am
Institut für Pharmazeutische Chemie
in Marburg/Lahn und Beginn der vor-
liegenden Dissertation unter Leitung
von Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme
- 22.6.1976 Diplom im Fach Chemie

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

AURICH, BERNDT, BÖHME, BÜSING, DEHNICKE, EBEL, EGER,
FÖRSTERLING, FOLLMANN, HAAKE, HARTKE, HOFFMANN, IPAKTSCHI,
KATING, KADENBACH, KINDL, KORANSKY, LIST, NULTSCH, OTTO,
REICHARDT, SCHMITZ, SCHWEIG, SEITZ, STUKE, UNTERHALT,
WALCHER, WICHTL, WILLUHN.

